

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков,
В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний**

Клиническая биохимия

Учебное пособие

**«Триада-Х»
Москва, 2002**

А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний. Клиническая биохимия (Учебное пособие для студентов медицинских вузов). — Москва. «Триада-Х». — 2002. 504 с.

ISBN 5-8249-0073-6

В учебном пособии представлен материал по актуальным вопросам клинической биохимии, необходимой для современной клинико-биохимической подготовки специалистов-медиков в области диагностики, лечения и обоснования методов профилактики наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний.

Большое внимание уделено методам оценки водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния организма, определению функционального состояния органов и систем, представлена характеристика роли белковых структур, ферментов, углеводов и липидов в возникновении патологических процессов. Рассмотрены особенности и механизмы нарушений обмена фосфора, кальция, магния и других биоэлементов.

В книге охарактеризованы основные принципы и возможные причины нарушений эндокринной регуляции функций организма. Представлены сведения о методах диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Высокоинформативны главы, посвященные методам пре- и постнатальной диагностики, скрининга врожденных метаболических нарушений, биохимии экстремальных возрастных групп.

Представленный материал отражает современные тенденции в патохимии, клинической биохимии, позволяя студентам и практикующим врачам ориентироваться в большом количестве современных биохимических методов исследования.

ISBN 5-8249-0073-6

Рецензенты: **Тарасенко Л.М.**, доктор медицинских наук,
зав. кафедрой биохимии Украинской медицинской
стоматологической академии

Калиман П.А., доктор биологических наук,
зав. кафедрой биохимии Харьковского национального
университета им. В.Н. Каразина

© Цыганенко А.Я., 2002
© Издательство «Триада-Х», 2002
© Оформление — «Издательский
дом «Паллар», 2002

СОДЕРЖАНИЕ

Введение в клиническую биохимию	4
Глава 1. Водно-электролитный баланс организма	22
Глава 2. Исследование функций почек	49
Глава 3. Кислотно-основное состояние организма	71
Глава 4. Белки и ферменты в клинической диагностике	100
Глава 5. Исследование функций печени	145
Глава 6. Исследование обмена углеводов	163
Глава 7. Исследование обмена кальция, фосфора и магния	197
Глава 8. Исследование функций эндокринных органов	218
Глава 9. Питание: оценка, нарушения и коррекция	287
Глава 10. Токсикология и мониторинг лекарственных веществ	337
Глава 11. Метаболический ответ на повреждение	362
Глава 12. Липиды и липопротеины: обмен и его нарушения	368
Глава 13. Биохимия опухолевого роста	390
Глава 14. Обмен пуринов и его нарушения	404
Глава 15. Заболевания мышц	412
Глава 16. Беременность и перинатальная диагностика	417
Глава 17. Наследственные метаболические заболевания	431
Глава 18. Биохимия экстремальных возрастных групп	449
Приложение	460
Предметный указатель	489
Список литературы	498

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ БИОХИМИЮ

Клиническая биохимия как наука

Подготовка врачей включает последовательное изучение химических, морфологических, функциональных особенностей организма в норме и при патологии. Последовательность этого изучения можно представить в таблице:

Таблица 1

Последовательность изучения студентами химических, морфологических и функциональных особенностей организма в норме и при патологии

Биология	Биохимия	Анатомия	Физиология
Общая патология	Патологическая биохимия	Патологическая анатомия	Патологическая физиология
Диагностика	Клиническая биохимия	Секционная цитология	Клиническая физиология

Биохимическая подготовка студентов-медиков предполагает овладение ими знаниями нормальной и патологической биохимии, клинической биохимии — дисциплин, являющихся основными разделами **медицинской биохимии** (рис. 1).

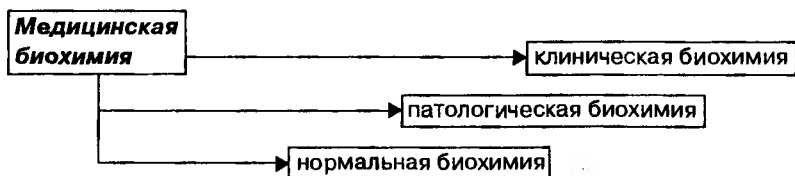


Рис. 1. Медицинская биохимия и ее разделы

Патологическая биохимия — это преимущественно экспериментально-теоретическая наука, которая с помощью биохимических методов на уровне молекул, клеточных органелл, клеток и органов, организма в целом, их взаимосвязи изучает этиологию, патогенез, течение заболевания, особенности процесса выздоровления и реабилитации.

Патологическая биохимия обосновывает свои выводы на результатах модельных экспериментов на животных и клинко-экспериментальных исследований.

Задачи патологической биохимии включают:

- исследование химического состава организма, органов, клеток, субклеточных структур в условиях патологии;
- изучение изменений отдельных компонентов организма в течение болезни, качественную и количественную оценку отклонений от нормальных метаболических путей при заболеваниях;
- разработку биохимических показателей, характеризующих состояние здоровья или болезни;
- установление специфических признаков для выявления факторов риска, постановки точного диагноза, целенаправленного лечения, для выработки критериев контроля над течением заболевания, реконвалесценции и реабилитации.

Изучение биохимических основ заболеваний позволяет обосновать тактику обследования и лечения больного.

Клиническая биохимия — это клинико-диагностическая наука, в задачи которой входят разработка и использование стандартных методов диагностики, контроля над течением заболевания с позиции биохимии.

Клиническая биохимия позволяет существенно облегчить научно-обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и методов предупреждения заболевания. Она также изучает тактику и методологию биохимических исследований, то есть позволяет ответить на вопросы: *что исследовать? зачем? о чем говорят полученные результаты?*

Биохимические основы патологических состояний

Патологическая биохимия исходит из положения, что все заболевания имеют биохимическую основу и являются проявлением нарушений:

- в структуре молекул;
- в ходе химических реакций и процессов.

Необходимо учитывать, что не любые изменения в первичной структуре молекул и не любые частичные изменения в механизме превращения тех или иных веществ обязательно вызовут нарушения процессов жизнедеятельности.

В то же время любые нарушения нормальных функций организма обязательно в своей основе имеют нарушения процессов обмена на молекулярном уровне. Нет болезней молекул, а есть патологические состояния организма, выражающиеся в нарушении функций отдельных органов или целого организма.

К основным положениям, которые позволяют рассматривать заболевание с биохимических позиций, относятся следующие:

1. Многие болезни детерминированы генетически.
2. Все классы биомолекул, найденные в клетке, могут изменять свою структуру, функцию или количество при том или ином заболевании; биомолекулы могут вовлекаться в процесс первично или вторично.

3. Заболевания могут вызываться дефицитом или избытком определенных молекул (витаминов, гормонов).

4. Различные биохимические механизмы могут приводить к сходным патологическим, клиническим и лабораторным проявлениям.

Большинство факторов, ответственных за развитие заболеваний у людей, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные причины заболеваний

Физические агенты:	механическая травма, экстремальная температура, внезапные изменения в атмосферном давлении, радиация, электрический ток.
Химические агенты и препараты:	токсические вещества, терапевтические препараты и т.д.
Биологические агенты:	вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, высшие формы паразитов.
Кислородная недостаточность:	прекращение доступа крови, снижение кислородопереносящей емкости крови, отравление окислительных ферментов.
Генетические причины.	
Иммунологические реакции:	анафилаксия, аутоиммунные заболевания.
Пищевой дисбаланс:	дефицит или избыток нутриентов.
Эндокринный дисбаланс:	гормональный дефицит, гормональный избыток.

Каждый из этих факторов вызывает развитие одной или нескольких «критических» химических реакций, образование «критических» молекул в организме.

У организма имеется ограниченный набор процессов реагирования на патогенные факторы. Эти процессы реагирования можно называть патологическими. К ним относят: воспаление (острое и хроническое), склероз, фиброз, дегенерацию, гипертрофию и атрофию органа, неоплазию, смерть клетки, образование камней и др.

Клиническая биохимия изучает биохимическую симптоматику заболеваний.

При переходе от состояния здоровья к состоянию болезни редко происходят резкие изменения в системах организма. Зачастую такие резкие переходы связаны с действием экстремальных патогенных факторов.

В развитии заболевания выделяют несколько стадий: преморбидную, стадию клинических симптомов, стадию выраженной болезни, стадию выздоровления (рис. 2).

В преморбидной стадии еще могут быть незаметны клинические, а в большинстве случаев и субъективные, признаки, но уже есть регистрируемые изменения биохимических параметров (например, глюкозотолерантный тест при сахарном диабете).

С момента обращения к врачу начинается процесс диагностики. Составной частью этого процесса является биохимическое обследование пациента. Результатами такого исследования являются биохимические показатели.

При патологии наблюдаются изменения, вызванные как самим патологическим процессом, так и возникающими метаболическими нарушениями. Эти изменения отражаются в биохимических показателях, которые могут увеличиваться или снижаться, появляться или исчезать, может изменяться динамика роста или снижения того или иного показателя.

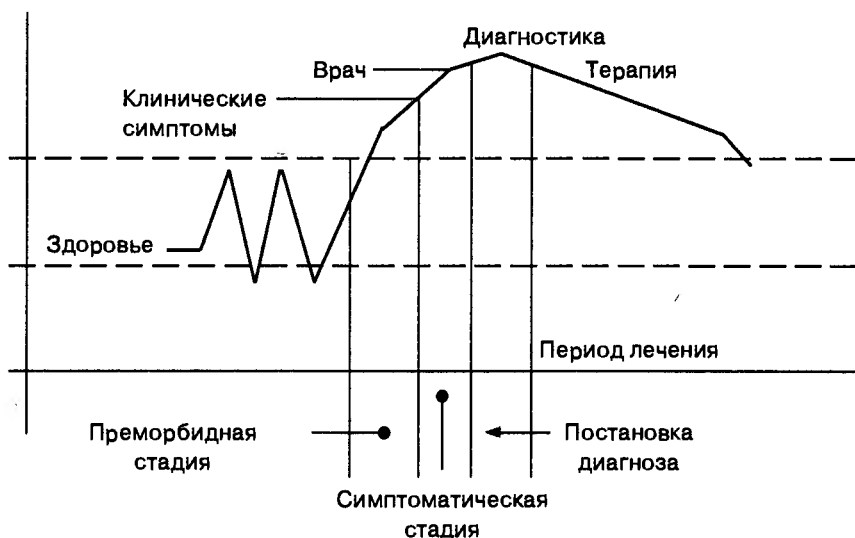


Рис. 2. Динамика заболевания

Назначение и трактовка результатов биохимических исследований — это неотъемлемая составная часть врачебной деятельности.

Биохимические исследования в клинике

Данные о применении биохимических исследований в клинике систематизированы на рисунке 3.

Клинические биохимические тесты составляют свыше одной трети всех лабораторных клинических исследований (рис. 4).

Чаще всего биохимические лаборатории выполняют «**базовые**», или «**основные**», исследования — наиболее часто затребуемые врачами тесты, диагностически значимые у многих пациентов. Распрос-

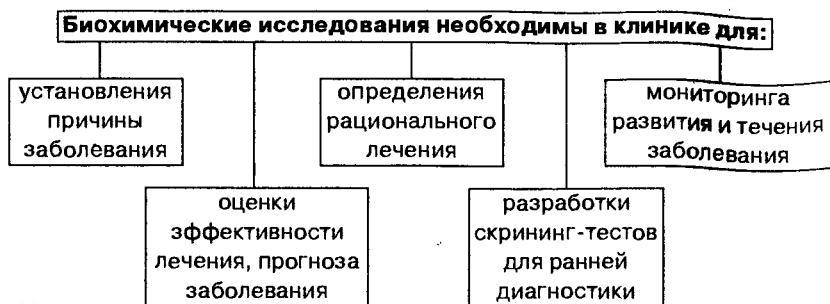


Рис.3. Применение биохимических исследований в клинике

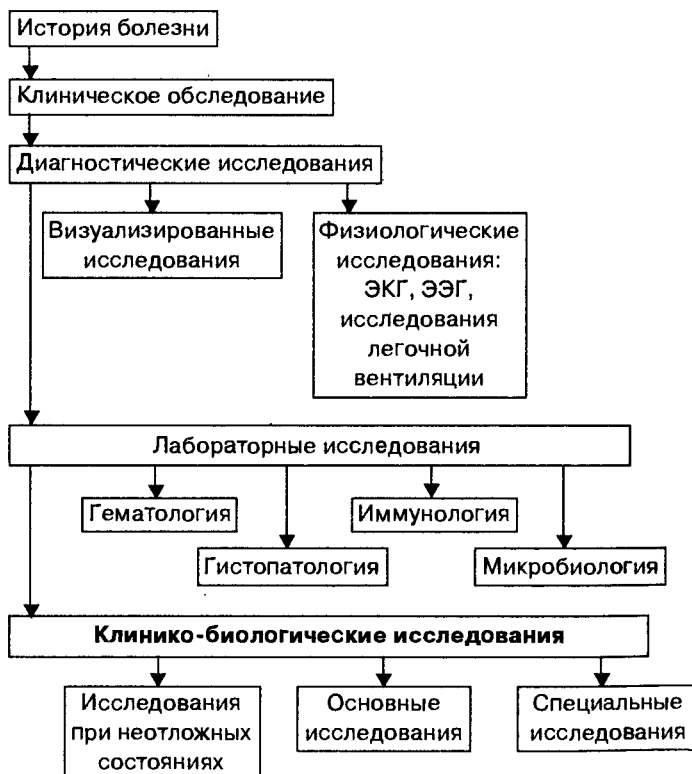


Рис.4. Место клинико-биохимических исследований в диагностическом процессе

траненными являются определенные комбинации биохимических исследований (мочевина и электролиты, тесты функции печени, газы крови).

Не каждая лаборатория оборудована для выполнения всех возможных биохимических тестов. Ряд **специальных исследований** для диагностики редких заболеваний может выполняться только в крупных лабораториях или диагностических центрах.

Еще одна группа биохимических исследований связана с необходимостью срочного принятия решения клиницистами в экстренных ситуациях — это так называемые **ургентные тесты**, или **тесты при неотложных состояниях** (табл.3).

Таблица 3

Спектр клинико-биохимических исследований

Основные биохимические исследования	
Натрий, калий, хлориды и бикарбонаты Мочевина и креатинин Кальций и фосфаты Общий белок и альбумин Билирубин и щелочная фосфатаза Аланиновая трансаминаза (АЛТ) и аспарагиновая трансаминаза (АСТ) Тироксин (T_4) и тиреотропный гормон (ТТГ) γ -глутамилтранспептидаза Креатинкиназа H^+ , P_{CO_2} и P_{O_2} (газы крови) Глюкоза Амилаза	
Специальные исследования	Исследования при неотложных состояниях
Гормоны Специфические белки Микроэлементы Витамины Лекарственные вещества Липиды и липопротеины Анализ ДНК	Мочевина и электролиты Газы крови Амилаза Глюкоза Салицилат Парацетамол Кальций

В настоящее время в биохимических лабораториях выполняется около 400 различных тестов: от очень простых (определение содержания натрия) до очень сложных (ДНК-анализ, скрининг лекарственных рецепторов, разделение липопротеиновых фракций).

Многие трудоемкие тесты выполняются с использованием автоматических и полуавтоматических биохимических анализаторов. В арсенале биохимических лабораторий находится широкий спектр коммерческих наборов реагентов для определения различных клинически значимых показателей.

Порядок проведения биохимических исследований

Биохимическое исследование проводится с целью ответа на клинический вопрос, возникающий у врача в отношении пациента.

Проведение лабораторного обследования можно разделить на следующие этапы:

- назначение исследования;
- подготовка обследуемого лица;
- взятие материала;
- хранение и доставка его для исследования;
- регистрация анализа;
- выбор метода, подготовка, выполнение и оформление анализа;
- трактовка полученных результатов (Рис. 5).

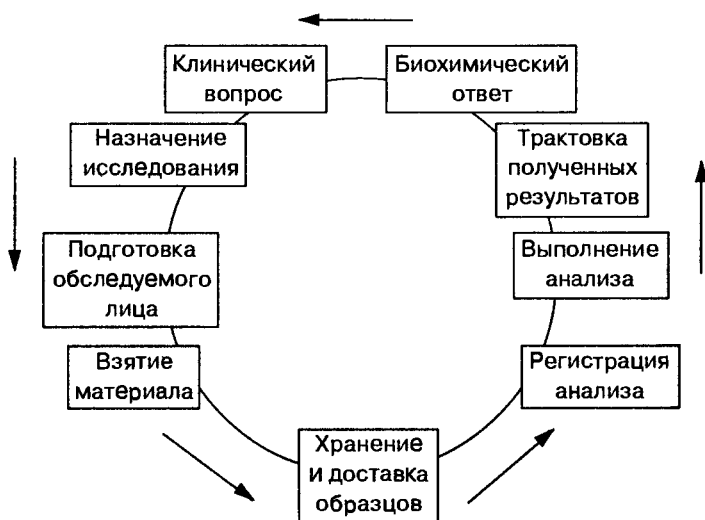


Рис. 5. Диаграмма процесса клинико-биохимического исследования

При заболевании наблюдаются изменения, вызванные как самим патологическим процессом, так и возникающими метаболическими перестройками организма. При этом может происходить увеличение или уменьшение содержания веществ, повышение или снижение активности ферментов, появление метаболитов или аномальных форм,

не встречающихся у здорового человека, неадекватная реакция на нагрузку определенными веществами и др.

Для различных патологических состояний (кроме генетически обусловленных) биохимические сдвиги не являются строго специфическими, и поэтому учитываются главным образом такие критерии, как «больше-меньше», «продолжительнее-быстрее», «наличие-отсутствие» органоспецифических показателей, изоферментов и т.п. По сути дела, оцениваются, по сравнению с показателями у здоровых людей, степень и время возникновения в организме изменения уровня того или иного показателя, продолжительность развившихся нарушений. Поэтому диагностическая чувствительность того или иного теста тем больше, чем адекватнее его выбор, чем больше различия между показателями у здоровых и больных людей, чем продолжительнее период изменений, отражающих динамику болезни. Обнаружение соответствующих изменений и является целью биохимических исследований.

Правильно выбрать биохимический тест — значит, учесть совокупность анамнестических и клинических данных, которые могли бы ориентировать на предполагаемый диагноз, а в ходе дальнейших наблюдений позволили бы учитывать особенности динамики того или иного избранного показателя, связанного как с самим патологическим процессом, так и с особенностями больного, возможным влиянием факторов, в том числе лекарственных препаратов.

Информация, указываемая в направлении на исследование, может быть различна в зависимости от цели исследования. Обязательным является указание паспортных данных пациента. Направление должно содержать определенные сведения о предполагаемой патологии. Необходимые для выполнения анализа должны быть четко определены.

Подготовка обследуемых лиц

При назначении анализа обследуемому надо разъяснить, как правильно, в зависимости от цели исследования, собрать материал (мочу, кал, мокроту и т.д.) для анализа, как важно накануне обследования не допускать физических и эмоциональных перегрузок, не употреблять спиртных напитков, не курить и т.д.

Одним из условий получения правильных результатов является обследование больного в состоянии основного обмена (покоя). Самое благоприятное время для исследования — часы после ночного сна. Пациенты, обследуемые утром, в предшествующий период, после 20—22 часов, должны исключить прием пищи и жидкости. Лицам, которые обследуются днем, разрешается легкий завтрак, через 4—5 часов после которого можно проводить взятие крови для определения многих тестов. Липидный обмен можно исследовать через 12—14 часов после последнего приема пищи. Это связано с тем, что после приема жирной пищи в течение нескольких часов в крови повышается содержание холестерина и других липидов.

Гиперхолестеринемия может также развиваться на определенных этапах голодания. В течение 4—8 часов после приема пищи может быть повышено содержание хиломикронов, состоящих преимущественно из триацилглицеринов пищевого происхождения, апопротеина В (апо-В) и частично апопротеинов А и С (апо-А и апо-С), с максимальной концентрацией через 2—4 часа.

При исследовании у новорожденных пуповинной крови следует тщательно следить, чтобы в нее не попала кровь матери, так как в последнем случае неизбежны диагностические ошибки.

При проведении обследования в динамике болезни (для исключения возможных суточных колебаний отдельных показателей и влияния этого на результаты анализа) исследования необходимо осуществлять в одно и то же время суток.

При проведении обследования с «нагрузочными пробами» нужно точно соблюдать интервалы времени, указанные в методике, так как при трактовке результатов важен количественный и качественный учет «кривой» за определенный период времени.

В некоторых случаях необходимо соблюдать определенные условия. Так, больных с нарушением процессов всасывания в кишках (например при целиакии, гипотиреозидизме, болезни Аддисона) при исследовании гликемической кривой пероральный прием глюкозы заменяется внутривенным введением. Для оценки всасывательной способности кишок с помощью нагрузки D-ксилозой с последующим определением ее в сыворотке крови и моче необходимо за 1—2 дня, предшествующих исследованию, исключить из диеты фрукты.

Нужно объяснять пациентам, что даже выкуренная перед взятием анализа сигарета, выпитый кофе, небольшое количество алкогольного напитка и другие факторы могут обусловить ложноположительные или ложноотрицательные результаты исследования, что, в свою очередь, приведет к неправильной трактовке врачами-клиницистами результатов анализа.

Взятие материала

Любой биологический материал для анализа должен быть взят по определенным правилам, с учетом суточных, месячных и других колебаний отдельных показателей. Должны четко соблюдаться условия его хранения и транспортировки.

В таблице 4 представлены биологические материалы, используемые для биохимических исследований.

Биохимическое исследование **крови** в клинике получило наиболее широкое распространение. Кровь — жидкая ткань, осуществляющая в организме интеграцию биохимических процессов, протекающих в различных клетках, в единую систему.

Интегративная функция крови реализуется благодаря транспорту химических веществ между различными органами и тканями. Кроме интегративной функции кровь выполняет защитную, питательную, регуляторную, терморегуляторную и другие функции.

Химический состав крови отражает состояние обмена веществ в организме. Различные заболевания сопровождаются изменением содержания в крови тех или иных веществ.

Таблица 4

Образцы, используемые для биохимических исследований

Венозная кровь, сыворотка и плазма
Артериальная кровь
Капиллярная кровь
Моча
Кал
Цереброспинальная жидкость
Мокрота и слюна
Ткани и клетки
Аспираты, например: плевральная жидкость, асцитная жидкость, синовиальная жидкость, кишечное содержимое
Камни (почечные, желчные и т.д.)

Здоровый человек имеет постоянный биохимический состав крови. Содержание ее компонентов находится в определенных пределах (**референтные уровни**), характерных для человеческой популяции.

Постоянство биохимического состава крови поддерживается за счет регулярного поступления различных веществ из желудочно-кишечного тракта, через дыхательную систему, кожу, а также в результате непрерывно происходящего обмена веществ в организме при взаимодействии и взаимообусловленности функций различных органов и систем.

Для биохимических исследований, как правило, кровь берут путем венопункции. Связанные с этим эмоциональные влияния следует максимально исключить. Увеличение времени сдавливания сосудов жгутом вызывает локальный стаз и гипоксию, приводящие к изменению содержания ряда веществ: уменьшению концентрации сахара, увеличению лактата, аммиака, кальция, общего белка и белковых фракций и др. Продолжительное сдавливание или травма вены может вызывать повышение фибринолитической активности.

Величина многих биохимических показателей зависит от положения тела больного во время взятия крови (стоя, лежа). Так, в зависимо-

сти от этого могут изменяться концентрация белка, содержание калия, кальция, альбумина, фосфора, холестерина, активность ферментов: АСТ, щелочной и кислой фосфатаз. Концентрация белка, содержание альдостерона в положении лежа ниже, чем в положении стоя.

На результаты исследования многих показателей влияет гемолиз, возникающий вследствие неправильного взятия крови. При гемолизе в сыворотку (или плазму) крови выделяются различные вещества из разрушенных эритроцитов.

Моча — биологическая жидкость, вырабатываемая почками. С мочой из организма удаляются конечные продукты обмена веществ (шлаки), избыток воды и солей, токсические вещества, поступающие в организм извне или образующиеся в ходе метаболизма.

Образование и отделение мочи является составной частью поддержания гомеостаза организма.

Биохимический анализ мочи дает представления о функциональном состоянии почек, процессах обмена веществ в различных органах и организма в целом, способствует выяснению характера патологического процесса, установлению патогенеза и прогноза заболеваний, позволяет судить об эффективности проводимого лечения.

Результат исследования мочи в значительной степени зависит от того, как она собрана и в каком виде доставлена в лабораторию для анализа. Собирать мочу следует в тщательно вымытую посуду, доставлять в лабораторию в бутылках или склянках из бесцветного стекла с плоским дном. Необходимо объяснить больным, что перед сбором мочи на анализ как женщинам, так и мужчинам необходим тщательный туалет половых органов кипяченой водой для исключения попадания в мочу посторонних примесей.

У женщин мочу для анализа необходимо собирать за 5 дней до и через 5 дней после окончания менструации. Забор мочи производят из средней порции струи.

Кал лучше всего собирать в бумажные стаканчики одноразового пользования, пропитанные парафином. Собранный кал не должен содержать примесей мочи, воды (жидкости после проведения клизм), жировых остатков после введения свечей, сульфата бария, который выделяется в течение 2—3 дней после рентгенологического обследования. Перед исследованием не следует применять слабительных препаратов или пить минеральную воду, оказывающую слабительное действие.

При исследовании **желчи** применяют фракционное дуоденальное зондирование. Ошибки могут быть связаны с тем, что дуоденальное зондирование проводится обычным зондом. При этом желчь может смешиваться с секретом поджелудочной железы. Возникает необходимость отсасывания желудочного содержимого, что возможно при использовании двухканального гастродуоденального зонда.

Очень важно, чтобы перед диагностическим зондированием больной не принимал настоя желчегонных трав и других лекарственных

препаратов, особенно гормонов, значительно изменяющих показатели желчи. Например, прием кортикостероидов резко изменяет общее количество и содержание отдельных фракций желчных кислот, общее количество белка и соотношение белковых фракций и др.

Важную роль в предотвращении ошибок при лабораторном обследовании играет **правильное хранение проб**. Имеют значение время хранения материала для исследования, температура, влажность, чистота воздуха, освещенность и другие факторы.

Трактовка результатов

Правильная интерпретация результатов исследования возможна только при достаточном знании особенностей биохимических сдвигов при разных состояниях организма и механизмов возникающих нарушений.

При трактовке полученных результатов необходимо учитывать ряд методологических моментов:

1. Химический состав крови и мочи отражают состояние обмена веществ организма человека. Подавляющее большинство заболеваний сопровождается изменениями в содержании отдельных веществ и ионов в крови и моче, других биологических жидкостях. Многовековой опыт медицины позволяет рассматривать кровь как зеркало обмена веществ.

2. Содержание каждого отдельного биохимического компонента в крови и моче отражает деятельность многих органов и систем, а также собственную функцию данной жидкости. В силу этого, оценивая полученные результаты, следует их рассматривать в свете одновременного воздействия многих, нередко конкурирующих друг с другом факторов, взвешивать их относительное влияние на определяемый биохимический компонент.

3. Содержание ряда веществ в крови и моче подвержено ритмическим изменениям, отражающим периодические воздействия внешних и внутренних факторов (смена времени года, лунные месяцы, смена времени суток и т.д.). Это нужно учитывать при интерпретации данных.

4. Биохимический состав крови, мочи, других биожидкостей, его изменения под влиянием стандартных нагрузок могут иметь индивидуальные колебания у отдельных людей, отражающие влияние биологических факторов (гено- и фенотип, возраст, пол, суточные, месячные, сезонные ритмы отдельных показателей), факторов социальных (особенности образа жизни, питания, трудовой деятельности; вредные привычки — курение, прием алкоголя) и факторов природных (климатические особенности географических зон — солнечная радиация, колебания температуры, влажность окружающей среды, вода).

5. При принятии решения об отклонении биохимического параметра от нормы следует ориентироваться не на средние показатели, а на справочные величины, получаемые с учетом влияния факторов, указанных в пп. 3 и 4.

6. Для получения достоверных результатов биохимических исследований необходимо обеспечить строгое соблюдение правил взятия образцов крови и мочи, правильного их хранения и транспортировки в лабораторию. Выполнение этих правил полностью зависит от клинического персонала, самого обследуемого и должно находиться под контролем врача.

7. Диагностическое значение результатов биохимического анализа зависит от степени связи исследуемых параметров с патологическим процессом. Поскольку содержание большинства биохимических компонентов крови, мочи, биожидкостей зависит не от одного, а от нескольких факторов, большая часть установленных в ходе исследований изменений должна рассматриваться с позиций вероятностного, многофакторного подхода. Должны учитываться величины диагностической чувствительности, специфичности, эффективности используемых биохимических тестов.

8. Никогда не следует забывать, что результаты биохимических исследований — это лишь часть сведений об исследуемом человеке. Учитывая высокую вариабельность физиологических и патологических процессов в клинической диагностике, никогда нельзя опираться только на данные биохимических параметров.

Способы выражения биохимических результатов

Большинство биохимических анализов являются количественными, хотя качественный и полуколичественный анализы также имеют место при биохимических исследованиях. Многие тесты измеряют количество анализируемого вещества в небольшом объеме образцов, таких, как кровь, плазма, сыворотка, моча или другие жидкости и ткани. Результаты тестов выражаются в молярных единицах. Моль любого вещества содержит $6 \cdot 10^{23}$ молекул. Молярное выражение концентрации характеризует, сколько молекул анализируемого вещества находится в образце. Молярные единицы могут быть переведены в массовые единицы: один моль — это молекулярная масса вещества в граммах.

Результаты биохимических исследований обычно представляют как концентрации веществ — число молей в одном литре (моль/л) (табл.5).

Таблица 5

Молярные единицы

Моль	Сокращение	Значение
Миллимоль	ммоль	$\times 10^{-3}$ моль
Микромоль	мкмоль	$\times 10^{-6}$
Наномоль	нмоль	$\times 10^{-9}$
Пикомоль	пмоль	$\times 10^{-12}$
Фемтомоль	фмоль	$\times 10^{-15}$

Результаты энзимологических исследований обычно выражаются не в молях, а в единицах ферментативной активности.

Большие молекулы (белки) измеряются в граммах или миллиграммах.

Газы крови (P_{CO_2} или P_{O_2}) выражаются в килопаскалях (кПа).

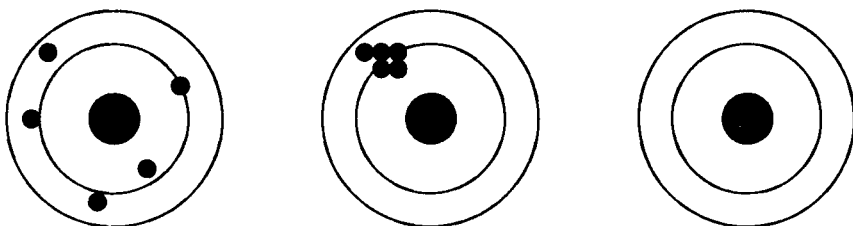
Вариабельность результатов исследований

Биохимические измерения могут варьировать по двум причинам: аналитическим и биологическим.

Аналитические вариации. Достоверность полученных результатов определяется соблюдением ряда условий при выполнении биохимических исследований. Ряд понятий описывает результаты биохимических определений:

- точность и аккуратность;
- чувствительность и специфичность;
- референтные уровни.

Точность — это воспроизводимость аналитического метода. **Аккуратность** определяют как соответствие измеренных уровней реальным уровням. Представления об этих понятиях дает аналогия с мишенью (рис. 6).



Неточно

Точно, но неаккуратно

Аккуратно и точно

Рис. 6. Точность и аккуратность

Чувствительность определяется наименьшим количеством вещества, которое может быть идентифицировано. **Специфичность** отражает способность метода определять исследуемое вещество при наличии потенциально похожих веществ.

Референтные уровни. Аналитические причины вариабельности результатов исследований менее существенны, чем причины биологические. Результаты биохимических исследований обычно сравнивают с референтными уровнями показателей, характерными для здоровых людей (Рис. 7). Референтные уровни — это пределы значений биохимических показателей, определенные на большой популяции здоровых людей. Исследуемые показатели у 95% населения находятся в пределах $M \pm 2\sigma$ (M — среднее значение, σ — среднее квадратичное отклонение), и только у 5% здорового населения значение показателей может выходить за эти референтные пределы.

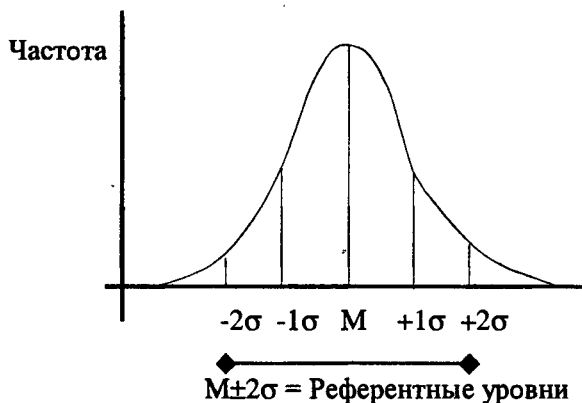


Рис. 7. Референтные уровни в нормальной здоровой популяции
(M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение)

На практике жесткие разграничения биохимических показателей у здоровых и больных людей отсутствуют. Однако, чем больше результат отличается от нижних или верхних пределов референтных уровней, тем больше вероятность наличия патологии.

Довольно частой является ситуация «перекрытия» показателей, характерных для состояния болезни и состояния здоровья (рис. 8).



Рис. 8. Перекрытие результатов биохимических определений у здоровых и больных

Пациенты с ненормальными результатами, не обнаруживающие признаков заболевания, считаются **ложнопозитивными**. Больные, у которых определяются «нормальные» значения показателей, — **ложнонегативными**.

Биологические и другие факторы, влияющие на интерпретацию результатов исследований. Результат лабораторного анализа является итогом ряда процессов, протекающих в организме пациента наряду с патологическим. Этот результат зависит от потребляемой пищи, принимаемых лекарственных препаратов, лечебных и диагностических процедур, некоторых физиологических состояний. Каждый из этих факторов, в зависимости от силы его воздействия, способен повлиять на результат исследования вне связи с основным патологическим процессом. Поскольку эти факторы носят внелабораторный характер, учет их влияния на лабораторные результаты должен осуществлять клиницист. Некоторые из этих факторов имеют закономерный характер и влияние их легко обнаруживается и оценивается (суточные изменения содержания железа в крови, месячные изменения содержания эстрогенов у женщин в репродуктивном возрасте, изменения содержания глюкозы после приема пищи и т.п.) (рис. 9).



Рис. 9. Непатологические факторы вариабельности результатов лабораторных исследований

**Биохимические исследования,
проводимые вне лабораторий**

Методы определения и измерения некоторых биологических веществ в крови и моче стали такими простыми и доступными, что они могут выполняться вне лабораторий самими пациентами, врачами или медсестрами. Желание и необходимость получения быстрых результатов со стороны пациентов, ожидаемая коммерческая прибыль производителями являются хорошими стимулами для разработки необходимого оборудования и наборов реагентов.

В таблице 6 приведены тесты с использованием образцов крови, выполняемые вне лабораторий. Наиболее частым из них является определение концентрации глюкозы в образце крови, полученной из пальца. Особенно это важно для больных сахарным диабетом, нуждающихся в постоянном контроле за уровнем глюкозы. Промышленностью выпускаются соответствующие компактные приборы для взятия пробы и определения содержания глюкозы.

Таблица 6

**Исследования крови,
выполняемые вне лабораторий**

Анализируемый показатель	Случаи применения
Газы крови	Кислотно-основный статус
Глюкоза	Сахарный диабет
Мочевина	Болезни почек
Креатинин	Болезни почек
Билирубин	Желтуха новорожденных
Холестерин	Риск ИБС
Лекарственные средства	Переносимость и токсичность
Салицилаты	Диагностика отравления
Парацетамол	Диагностика отравления

В таблице 7 приведены показатели, определяемые вне лабораторий при исследовании мочи. Многие используемые тест-системы являются полуколичественными; чаще всего они выполнены в виде бумажных полосок, на которые наносится небольшое количество свежей мочи. Результат обычно оценивается спустя определенное время сравнением полученного результата (изменение или появление окраски) со стандартной шкалой, находящейся на контейнере с тест-полосками.

Исследования мочи, выполняемые вне лабораторий

Анализируемый показатель	Случаи применения
Кетоны Белок Эритроциты/гемоглобин Билирубин Уробилиноген pH Глюкоза Хорионический гонадотропин	Диабетический кетоацидоз Болезни почек Болезни почек Болезни печени, желтуха Желтуха / гемолиз Почечный тубулярный ацидоз Сахарный диабет Тест на беременность

Глава 1.

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС ОРГАНИЗМА

Оценка водно-электролитного баланса организма занимает одно из центральных мест в тактике ведения тяжелобольных пациентов. Измерение уровней содержания в сыворотке натрия, калия, обычно в сочетании с определением хлоридов и бикарбонатов, мочевины и креатинина, — наиболее часто используемые тесты при характеристике водно-электролитного статуса пациента, состояния функции почек. При интерпретации показателей водно-электролитного баланса врач обязательно должен располагать определенной клинической информацией о пациенте — о возможных потерях жидкости в анамнезе, избыточном ее поступлении. Такая информация может быть получена при внимательном ознакомлении с историей болезни, проведении клинического осмотра.

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Водные пространства организма

Вода в количественном отношении является основным веществом организма. У человека весом 70 кг общее содержание воды составляет 42 л. Объем внутриклеточной жидкости равен 28 л, внеклеточной — 14 л. Внеклеточную жидкость можно разделить на плазму (3,5 л) и интерстициальную жидкость (10,5 л). Водные пространства организма контактируют с внешней средой через 4 основные пути: почки, кишечник, легкие и кожу. Этими путями происходят потери и пополнение воды и электролитов.

Вода свободно проходит практически через все клеточные мембраны и таким образом без преград движется от одного органа к другому. Ее окончательное распределение определяется осмотическими и гидростатическими силами. В норме количество воды в организме остается относительно постоянным, несмотря на значительные концентрационные отличия поступающих в организм водных растворов.

Схематически водные пространства организма можно представить с помощью модели водного резервуара с притоком и оттоком (рис. 10).

Приток обычно представлен жидкостями, поступающими перорально или при внутривенной инфузии, тогда как отток в норме осуществляется через мочевыделительную систему. Меньшие по значению потери жидкости связаны с потоотделением, выдыхаемым легочным воздухом, потерями жидкости в желудочно-кишечном тракте и т.п.

Избирательная потеря жидкости из определенного компартамента приводит к появлению специфических признаков и симптомов.

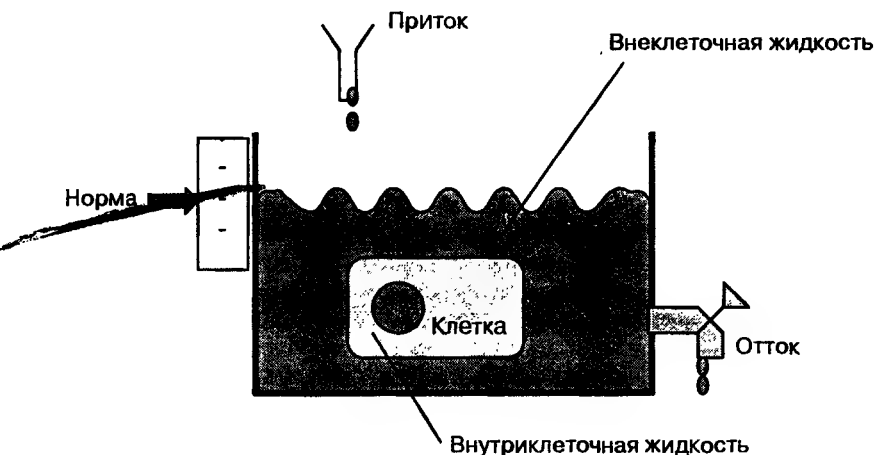


Рис. 10. Модель водных пространств организма

Потеря внутриклеточной жидкости, например, вызывает клеточную дисфункцию, которая чаще проявляется сонливостью, нарушением сознания, а иногда и коматозным состоянием. Потеря жидкости из внеклеточного компартамента приводит к сосудистому коллапсу, почечной блокаде и коме.

Одновременная потеря жидкости из внутри- и внеклеточного компартамента вызывает подобные эффекты.

Состояние, развивающееся в результате потери жидкости организмом, обозначают термином «**дегидратация**» (рис. 11). Накопление воды в компартаментах организма приводит к **гипергидратации** (рис. 12).

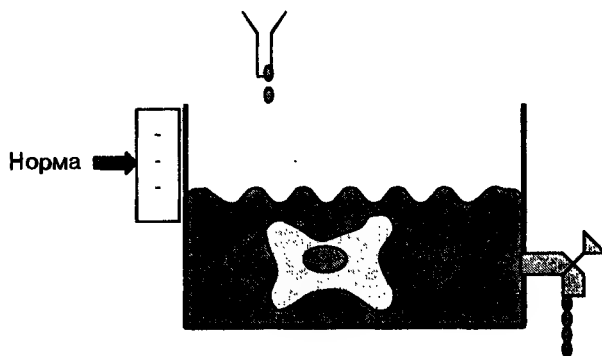


Рис. 11. Дегидратация: потеря жидкости внутриклеточным и внеклеточными компартаментами, связанная с увеличенным мочеотделением

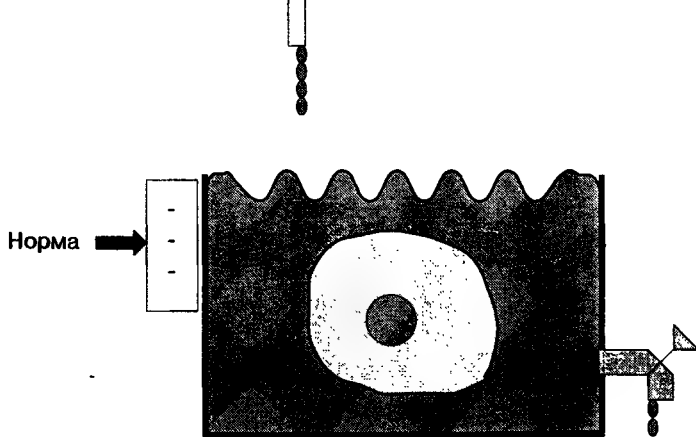


Рис. 12. Гипергидратация: увеличение объема жидкости во внутри- и внеклеточном компартментах, связанное с избыточным поступлением жидкости

При интерпретации результатов исследования водно-электролитного баланса нужно представлять себе эти «биохимические модели» (рис. 11, 12) для визуализации проблемных ситуаций, имеющих место у пациентов, и для правильного выбора тактики лечения пациента.

В таблице 8 представлены основные клинические симптомы некоторых гидратационных нарушений.

Таблица 8

Основные клинические симптомы гидратационных нарушений

Показатель	Дегидратация	Гипергидратация
Пульс	Учащен	Нормальный
Артериальное давление	Снижено	Нормальное или повышено
Тургор кожи	Снижен	Повышен
Глазные яблоки	Мягкие/спавшиеся	Нормальные
Слизистые оболочки	Сухие	Нормальные
Диурез	Понижен	Нормальный или повышен
Сознание	Нарушено	Нарушено

Клиническая оценка тургора кожи, напряжение глазных яблок, состояние слизистых не всегда эффективна. Причиной этого могут

быть возрастные изменения эластических свойств кожи, сухость слизистых ротовой полости у пациентов, дышащих через рот.

Электролиты

Электролиты — это положительно или отрицательно заряженные ионы, которые находятся в растворах всех жидкостных компартментов организма. Натрий (Na^+) — основной внеклеточный катион, калий (K^+) — основной внутриклеточный катион. Внутри клетки преобладают анионы — белки и фосфаты, тогда как во внеклеточной жидкости — хлориды (Cl^-) и бикарбонаты (HCO_3^-).

Отличия в ионном составе между клетками и жидкостью, которая их омывает, существенны для жизни. Эти отличия поддерживаются активностью ионных насосов, расположенных в клеточной мембране. Несмотря на различный ионный состав, осмотическая активность во внутри- и внеклеточной жидкостях фактически одинакова.

Благодаря проницаемости капилляров концентрации электролитов в плазме и интерстициальной жидкости очень похожи. Обмен белковых молекул между ними ограничен, и концентрация белка в плазме значительно выше.

Объем плазмы в существенной мере обусловлен равновесием между капиллярным гидростатическим давлением, которое имеет тенденцию выталкивать наружу воду и электролиты, и коллоидным осмотическим давлением плазменных белков, обеспечивающим удержание воды и солей в сосудах.

Клинический запрос на измерение сывороточных «электролитов» обычно предполагает определение концентрации ионов натрия и калия вместе с хлорид- и бикарбонат-ионами.

Ионы натрия присутствуют в плазме в наивысших концентрациях и являются основными в определении ее осмоляльности (см. ниже). Хотя концентрация ионов калия во внеклеточной жидкости мала по сравнению с его высокой концентрацией внутри клетки, изменения концентрации калия в плазме могут приводить к угрожающим для жизни состояниям.

Содержание мочевины и креатинина часто определяется вместе с электролитами сыворотки и служит показателем функции почек. Увеличение концентрации мочевины и креатинина свидетельствует о снижении скорости гломерулярной фильтрации.

Концентрация

Необходимо помнить, что концентрация — это отношение двух составляющих: количества растворенного вещества (например, натрия) и количества растворителя (объема воды). Концентрация может изменяться с изменением этих двух составляющих. Например, концентрация натрия в 140 ммоль/л становится равной 130 ммоль/л,

если снижается количество натрия (абсолютные изменения) или увеличивается количество растворителя (относительные изменения).

Осмоляльность

Жидкости организма очень сложны по своему составу. Однако, несмотря на то, что концентрация веществ может изменяться в различных жидкостях организма, среднее число растворенных частиц, — **осмоляльность**, остается одинаковой.

Компартменты организма разделены полупроницаемыми мембранами, через которые легко проходит вода. Осмотическое давление должно быть всегда одинаковым по обе стороны клеточной мембраны, и вода перемещается через мембраны для поддержания осмоляльности на одном уровне (даже если перемещение воды приводит клетки к спадению или увеличению в объеме). **Осмоляльность внутриклеточной жидкости всегда равна осмоляльности внеклеточной жидкости.** Два компартмента содержат изотоничные растворы.

Осмоляльность раствора выражается в **ммоль** растворенного вещества на килограмм растворителя, которым обычно является вода.

У человека осмоляльность сыворотки (и всех других жидкостей организма, за исключением мочи) колеблется около 285 ммоль/кг.

Осмоляльность сыворотки или плазмы может быть измерена непосредственно или рассчитана, если известна концентрация основных растворенных веществ.

Существует много формул, используемых для расчета осмоляльности сыворотки. Для применения в клинических условиях простейшей является следующая:

$$\begin{array}{lcl} \text{Осмоляльность} & & \\ \text{сыворотки} & = 2 \times & \text{[концентрация натрия в сыворотке]} \\ \text{(ммоль/кг)} & & \text{(ммоль/л)} \end{array}$$

Это простая формула справедлива, если концентрация мочевины и глюкозы сыворотки находится в референтных интервалах. Если концентрации одного или обоих показателей аномально высоки, то эти концентрации (одного или обоих) (в ммоль/л) должны быть прибавлены для получения расчетной осмоляльности.

ВОДНЫЙ И НАТРИЕВЫЙ БАЛАНС

Вода и электролиты организма постоянно находятся в состоянии движения. Обращаясь к приведенным выше моделям водного резервуара; можно увидеть, что потеря организмом, например, 2 л жидкости незначительно скажется на индикаторе наполнения резервуара. В то же время потеря такого же количества жидкости из внутрисосудистого компартмента приводит к серьезным проблемам.

Наш организм приспособлен к изменениям в жидкостных компартментах благодаря существованию важных гомеостатических механизмов, направленных на предотвращение или минимизацию изменений. Изменения в концентрациях электролитов также поддерживаются на минимальном уровне.

Человек, лишенный жидкости, погибает через несколько дней из-за сосудистого коллапса, как результата снижения общего количества воды организма. Нарушение поддержания объема внеклеточной жидкости с последующим нарушением кровообращения, быстро приводит к гибели тканей из-за недостатка кислорода, нутриентов и нарушения удаления шлаков.

Вода

Нормальный водный баланс изображен на рисунке 13.*

Поступление воды в организм сильно колеблется и зависит от общественных и индивидуальных привычек. Некоторые люди пьют менее 0,5 л жидкости, тогда как другие могут выпивать более 5 л даже в жаркий день.

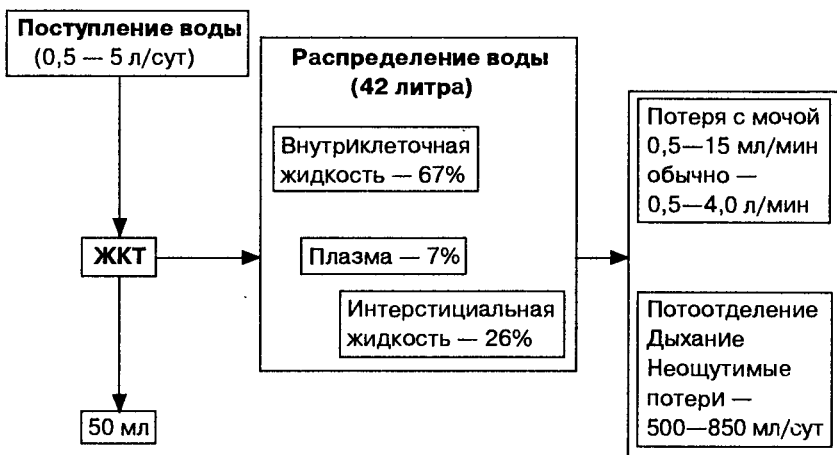


Рис. 13. Обмен воды в норме

Водные потери также различны, и в норме их уровень может быть определен по количеству выделяемой мочи. Почки способны перестраиваться на режим водопотребления человека. Скорость образования мочи может изменяться в широких пределах очень быстро. Однако даже если есть необходимость в сохранении воды, человек не может полностью прекратить продукцию мочи.

Общее количество воды в организме остается довольно постоянным, несмотря на широкие колебания ее поступления. Экскреция

воды почками очень четко контролируется аргинин-вазопрессин, также называемым антидиуретическим гормоном (АДГ).

Организм также постоянно теряет воду через кожу, через легкие во время дыхания — это так называемые «неощутимые» потери. Эта вода теряется нерегулярно, и ее количество колеблется в пределах 500—850 мл/сут. Организм может терять воду при диарее или длительной рвоте.

Антидиуретический гормон и регуляция осмоляльности

В гипоталамусе находятся специализированные клетки, чувствительные к разнице между их внутриклеточной осмоляльностью и осмоляльностью внеклеточной жидкости. Эти клетки регулируют секрецию АДГ из задней доли гипофиза. Повышенная осмоляльность сыворотки вызывает усиление секреции АДГ, а пониженная — исключает секрецию гормона (рис. 14).

АДГ приводит к задержке воды почками. Недостаток поступления жидкости в организм приводит к стимуляции секреции АДГ, который снижает скорость образования мочи до 0,5 мл/мин для сохранения воды в организме.

Однако через час после приема 2 л воды скорость образования мочи возрастает до 15 мл/мин, что связано с исключением секреции АДГ.

Так, регулируя экскрецию или удержание воды, АДГ поддерживает нормальную концентрацию электролитов в организме.

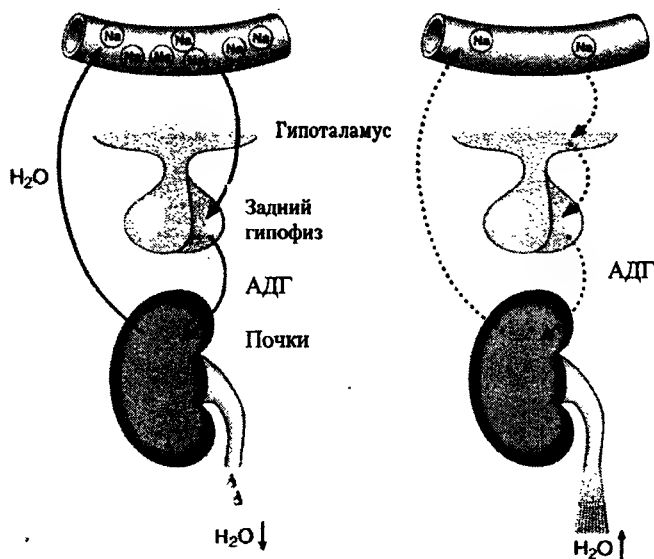


Рис. 14. Регуляция обмена воды антидиуретическим гормоном и осмоляльностью

Натрий

Общее количество натрия у человека весом 70 кг составляет около 3700 ммоль, из которых ~75% составляет обмениваемый натрий (рис. 15).



Рис. 15. Обмен натрия в норме

Четверть всего натрия организма составляет обмениваемый пул, который инкорпорирован в ткани, такие, как кости, и имеет низкую скорость оборота. Большинство обмениваемого натрия находится во внеклеточной жидкости. Во внеклеточной жидкости, которая включает плазму и интерстициальную жидкость, концентрация натрия поддерживается на уровне около 140 ммоль/л.

Поступление натрия варьирует в пределах от менее 100 ммоль/сут до более 300 ммоль/сут. У здоровых людей общее содержание натрия в организме не изменяется даже в случае снижения поступления ниже 5 ммоль/сут или увеличения более 750 ммоль/сут.

Потери натрия также вариабельны. Экскреция натрия с мочой коррелирует с уровнем поступления натрия. Большая часть натрия удаляется через почки. Некоторая часть теряется с потом (~5 ммоль/сут). Потери натрия часто наблюдаются при заболеваниях ЖКТ. Это очень важно учитывать в клинической практике, особенно педиатрической, так как диарея у новорожденных может приводить к гибели из-за нарушения солевого и водного баланса.

Выведение натрия с мочой регулируется двумя гормонами:

- альдостероном;
- предсердным натрийуретическим пептидом.

Альдостерон

Альдостерон снижает экскрецию натрия с мочой за счет увеличения его реабсорбции в почечных канальцах при усиленном выведении ионов калия и водорода.

Альдостерон также стимулирует накопление натрия потовыми железами и слизистыми клетками кишечника, но при нормальном метаболизме эти эффекты незначительны.

Основным стимулом для секреции альдостерона является объем внеклеточной жидкости. Специализированные клетки юстагломерулярного аппарата нефрона чувствительны к снижению артериального давления и секретируют ренин, что является первым шагом в последовательности событий, приводящих к секреции альдостерона гломерулярной зоной коры надпочечников (рис. 16).

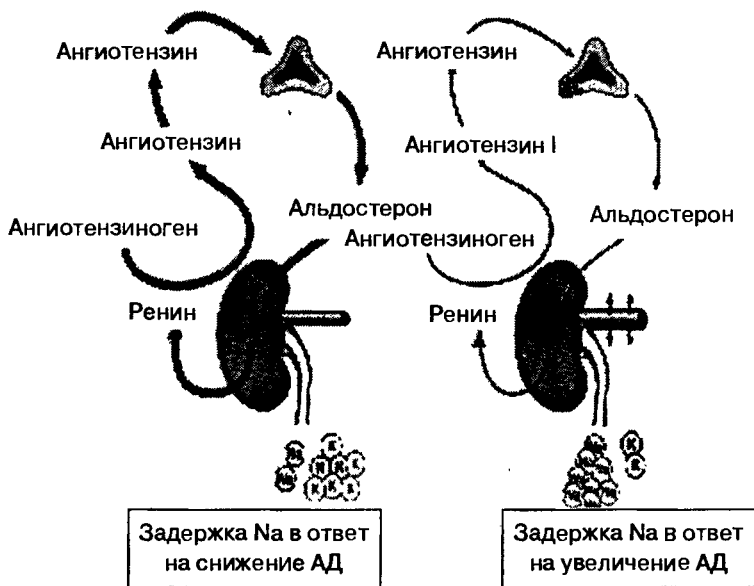


Рис. 16. Регуляция обмена натрия альдостероном

Предсердный натрийуретический гормон

Предсердный натрийуретический пептид — это пептидный гормон, секретируемый преимущественно в правом предсердии. Он увеличивает выведение натрия с мочой. Физиологическая роль этого гормона не ясна, но, вероятно, он играет определенную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и концентрации натрия.

Регуляция объема жидкости

Существенным фактором удержания воды во внеклеточном компартменте являются осмотические эффекты ионов.

Натрий и сопровождающие анионы (главным образом, хлориды) в основном сосредоточены во внеклеточной жидкости, и количество натрия во внеклеточной жидкости определяет, каким будет объем компартмента.

Альдостерон и АДГ взаимодействуют в поддержании объема и концентрации внеклеточной жидкости.

Это взаимодействие можно рассмотреть на примере пациента со рвотой и диареей.

В связи с отсутствием поступления у пациента развивается дефицит жидкости. Организм теряет воду и натрий. Так как объем внеклеточной жидкости снижен, секреция альдостерона повышается. После того, как пациент начинает получать воду перорально, все поступившие соли максимально удерживаются организмом. Это приводит к повышению осмоляльности внеклеточной жидкости, действие АДГ также приводит к задержке воды.

Таким образом, взаимодействие альдостерона и АДГ приводит к восстановлению объема и состава внеклеточной жидкости.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Гипернатриемия — это увеличение концентрации натрия в сыворотке, превышающее 135—145 ммоль/л.

Перед выяснением деталей, имеющих у пациента проявлений повышения натрия в сыворотке, необходимо знать клинические данные о причинах таких нарушений.

Необходимо иметь ответы на следующие вопросы:

- Были ли у пациента потери жидкости?
- Имеются ли клинические симптомы снижения объема внеклеточной жидкости?
- Если имела место потеря жидкости, была ли это потеря преимущественно воды или воды и натрия?
- Получал ли пациент замещающие жидкости или растворы натриевых солей?

Только получив ответы на эти вопросы, можно интерпретировать полученные результаты. В частности определить, связана ли гипернатриемия со снижением объема внеклеточной жидкости или этот объем нормален или даже увеличен (рис. 17). Лечение пациента зависит от этих данных.

Возможные причины гипернатриемии

Гипернатриемия у пациентов может возникать в результате:

- потери воды;

- потери воды и натрия;
- увеличенного поступления натрия и накопления его во внеклеточной жидкости;
- почечной недостаточности с невозможностью экскреции натрия (редко).

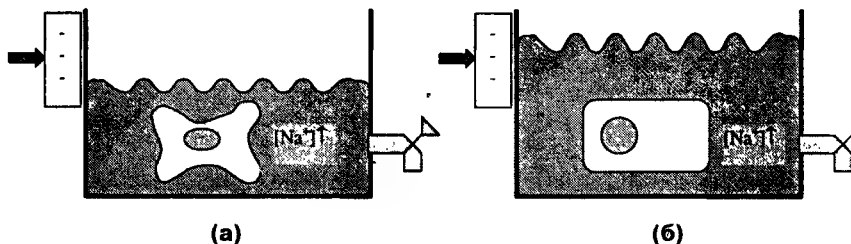


Рис. 17. Гипернатриемия чаще связана со снижением объема внеклеточной жидкости и реже с увеличением объема.

- (а) Объемы внутри- и внеклеточной жидкости снижены.
 (б) Объем внеклеточной жидкости незначительно повышен, объем внутриклеточной жидкости в пределах нормы.

Потеря воды

Уменьшение содержания воды в организме может быть связано со снижением ее поступления или увеличенными потерями.

Снижение поступления воды в течение длительного времени приводит к снижению вне- и внутриклеточного объема жидкости. Снижение поступления воды, сопровождающееся неощутимыми потерями, является наиболее частой причиной гипернатриемии. Типичным примером такого состояния являются заболевшие старые люди, не получающие адекватного количества питья. Общее содержание натрия во внеклеточной жидкости при этом остается неизменным.

Потери воды, приводящие к гипернатриемии, могут также вызываться механизмами, обратными нормальным гомеостатическим механизмам регуляции водного баланса. Секреция АДГ снижается при несахарном диабете — в результате почечные канальцы не реабсорбируют воду и развивается гипернатриемия. Кроме того, эффекты АДГ скомпрометированы при нефрогенном несахарном диабете, когда клетки почечных канальцев не отвечают на гормон.

Потеря воды и натрия

В ситуации, когда внеклеточная жидкость теряет и воду и натрий, гипернатриемия развивается только при большей потере воды, чем натрия. Осмотический диурез, наблюдаемый у больных сахарным диабетом, вызывает дефицит и воды и натриевых ионов, что может приводить к гипернатриемии со снижением объема внеклеточной жидкости.

Чрезмерное потоотделение или диарея, особенно у детей, может также приводить к аналогичной ситуации.

Утрата жидкости при рвоте, диарее и через фистулу ЖКТ чаще приводит к гипонатриемии, чем к гипернатриемии. Потеря NaCl, компенсируемая приемом воды, обычно приводит к гипонатриемии.

Увеличение содержания натрия во внеклеточной жидкости

Гипернатриемия может быть следствием увеличенного содержания натрия во внеклеточной жидкости. Введение бикарбоната натрия для коррекции ацидоза должно выполняться очень осторожно, особенно в экстремальных ситуациях, когда существует необходимость в таких действиях. Иногда врачи не учитывают, что раствор бикарбоната может содержать количество натрия, очень сильно превышающее физиологическую концентрацию (8,4% раствор бикарбоната натрия содержит натрий в концентрации 1000 ммоль/л), и его чрезмерное введение может приводить к гипернатриемии. Менее концентрированный раствор (1,26%, 150 ммоль/л) также действенен и предпочтителен для применения.

Патофизиологической параллелью введения натрия является редкое состояние первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна), при котором имеет место увеличенная секреция альдостерона, и как следствие — удержание натрия почечными канальцами. Подобные находки могут определяться у больных синдромом Кушинга, для которых характерна гиперпродукция кортизола. Кортизол обладает слабой минералокортикоидной активностью. Однако при этих двух состояниях концентрация натрия в сыворотке редко превышает 150 ммоль/л.

Осмоляльность мочи и концентрация натрия иногда значимы в дифференциальной диагностике гипернатриемии.

На практике гипернатриемия, вызванная избытком поступления натрия или потерей воды, может легко различаться по истории болезни пациента.

Причины гипернатриемии обобщены на рисунке 18.

Клиническая картина

Клинические симптомы, связанные с гипернатриемией, у пациентов различны. При потере жидкости, могут иметь место симптомы дегидратации. В случае задержки соли характерными являются симптомы избыточности жидкости, такие как увеличенное венозное давление и отек легких.

Лечение

Гипернатриемия — состояние, встречающееся менее часто, чем гипонатриемия, но обычно имеет большее клиническое значение. Коррекция гипернатриемии осуществляется введением воды. Пациент должен получать воду по возможности перорально, а при отсутствии такой возможности пациенту внутривенно вводят 5% раствор декстрозы.

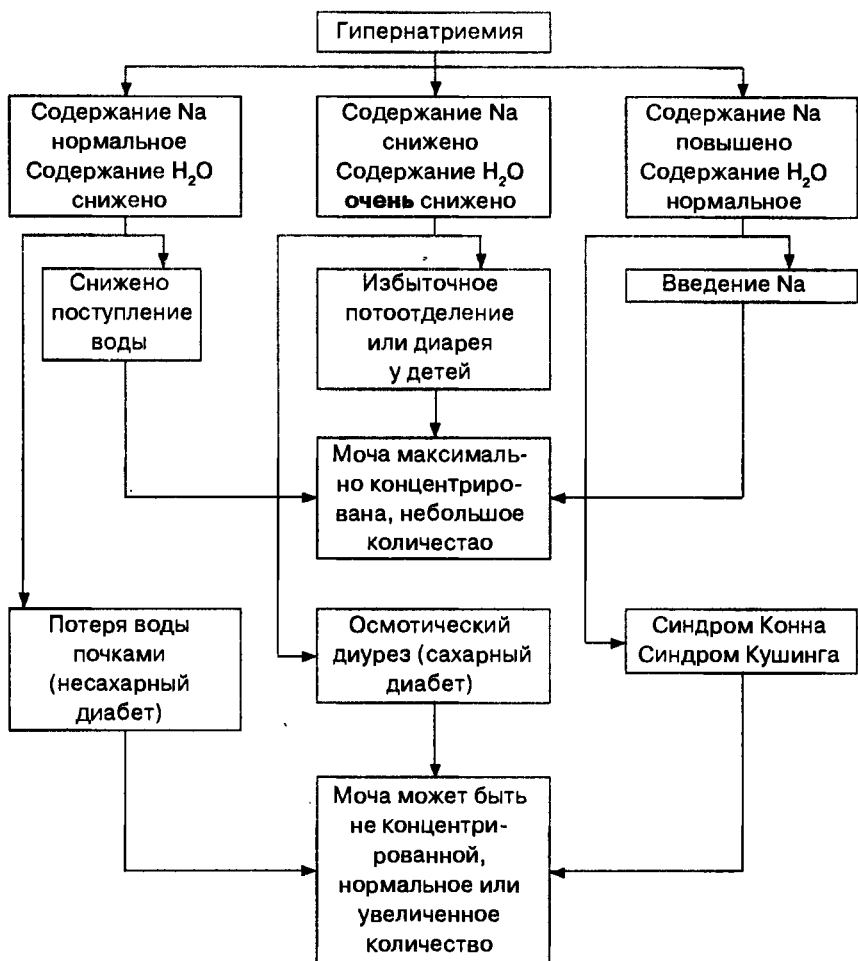


Рис. 18. Причины гипернатриемии

Другие причины нарушения осмоляльности

Высокий уровень осмоляльности плазмы может наблюдаться и в других случаях, отличных от гипернатриемии. Причинами гиперосмоляльности плазмы могут быть:

- увеличение уровня мочевины при заболеваниях почек
- гипергликемия при сахарном диабете
- наличие этанола или некоторых других потребленных веществ.

Большая разница между измеренной и рассчитанной осмоляльностью, называемая **ОСМОЛЯЛЬНЫМ СДВИГОМ**, подтверждает наличие значительной составляющей осмоляльности, не учтенной при расчете.

На практике это может быть связано с присутствием этанола в крови. Очень редко причиной может быть наличие других веществ — метанола или этиленгликоля при приеме антифриза в качестве суррогата алкоголя.

Расчет **осмоляльного сдвига** может быть клинически очень важен при работе с коматозными пациентами.

Гипоосмоляльность синонимична с гипернатриемией, так как только натрий присутствует во внеклеточной жидкости в значительном количестве. Поэтому снижение прежде всего его концентрации существенно влияет на осмоляльность.

Следствием нарушения осмоляльности являются изменения объемов водных компартментов, которые возрастают в результате перемещения воды внутрь или из клеток для поддержания осмотического баланса. Необходимо отметить, что из трех причин, приведенных выше, только гипергликемия вызывает значительное перемещение жидкости. Глюкоза не может свободно входить в клетки, и увеличение ее концентрации во внеклеточной жидкости вызывает перемещение воды из клеток, что приводит к внутриклеточной дегидратации. Мочевина и этанол легко проникают в клетки и не вызывают значительных жидкостных сдвигов.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия — это значительное падение концентрации натрия сыворотки ниже 135—145 ммоль/л.

Причинами могут быть:

- **Задержка воды.** Больше, чем в норме, количество воды, накапливающееся в организме, разбавляет растворенные вещества внеклеточного пространства, вызывая гипонатриемию.
- **Потеря натрия.** Натрий — это основной внеклеточный катион. При потере ионов натрия увеличиваются потери воды, что может приводить к гипонатриемии. Это состояние обычно развивается при замещении потерь натрийсодержащих жидкостей (при рвоте или наличии фистулы) просто водой.

Эти различия наглядно представлены на рисунке 19.

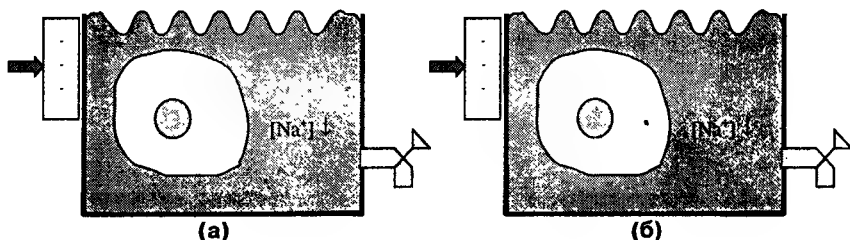


Рис. 19. Модель гипонатриемии

(a) Задержка воды во вне- и внутриклеточном компартменте

(b) Потери натрия

Эти рисунки подтверждают, что биохимические свидетельства гипонатриемии не дают представлений об объеме внеклеточного компартмента. Информацию об объеме внеклеточного компартмента можно получать только из истории болезни и клинических наблюдений.

Гипонатриемия, вызванная задержкой воды

Причины гипонатриемии при задержке воды в организме представлены на рис. 20.

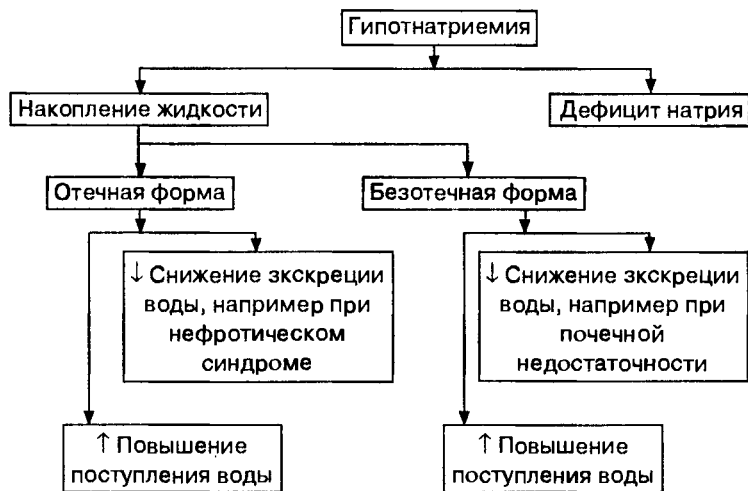


Рис. 20. Причины гипонатриемии, вызванной задержкой воды

Если в анамнезе отсутствуют данные о потере жидкости, причиной гипонатриемии обычно является накопление жидкости.

Гипонатриемия, связанная с избытком воды без снижения общего содержания натрия, — это наиболее частое биохимическое нарушение, определяемое в клинической практике. Дальнейшее исследование гипонатриемического состояния и его лечение зависят от наличия у пациента отеков.

Отеки представляют собой результат накопления жидкости в интерстициальном компартменте. Обычно отеки диагностируются при надавливании на нижние конечности у амбулаторных пациентов или при надавливании в крестцовой области у лежачих пациентов.

Безотечная гипонатриемия

Пациенты с безотечной гипонатриемией характеризуются нормальным общим количеством натрия и симптомами так называемого синдрома неуместного (ненормального) антидиуреза.

У таких пациентов определяются гипонатриемия, нормотензия, у них нормальная гломерулярная фильтрация и нормальная концентрация мочевины и креатинина. Количество мочи в сутки составляет менее 1,5 л.

Этот синдром сопровождается многие состояния:

- инфекционные, такие как пневмония, абсцесс;
- злокачественные процессы, карциному кишечника или легких;
- травмы или последствия абдоминальной хирургии;
- состояния после приема лекарственных препаратов, например тиазидных диуретиков, хлорпропамида.

У пациентов с перечисленными выше состояниями определяется неосмотическая АДГ-стимуляция. Если они склонны к избыточному потреблению воды в виде питья или им внутривенно вводится раствор глюкозы, у таких пациентов развивается гипонатриемия.

У здоровых людей секреция АДГ регулируется изменением концентрации натрия во внеклеточной жидкости. Концентрация АДГ колеблется между 0 и 5 пмоль/л, и эти небольшие изменения в концентрации гормона регулируют реабсорбцию воды в почечных канальцах и, соответственно, диурез. Однако неосмотические стимулы могут вызывать чрезмерное увеличение концентрации АДГ до 500 пмоль/л. К таким стимулам относятся:

- снижение объема циркулирующей крови и/или гипотензия;
- тошнота и рвота;
- гипогликемия;
- боль.

Неосмотическая регуляция секреции АДГ подавляет осмотический регуляторный механизм, и это приводит к накоплению воды, что является неспецифическим симптомом заболевания. Это иллюстрируется тем, что только у 4% здорового населения определяют концентрацию натрия в сыворотке менее чем 138 ммоль/л, и у более чем 40% госпитализированных пациентов определяют гипонатриемию.

АДГ кроме регуляции удержания воды почечными канальцами обладает и другими эффектами в организме. Эти эффекты включают:

- усиление вазоконстрикции (**вазопрессин**, другое название гормона);
- сильный гормональный стимулятор гликогенолиза в печени;
- увеличение концентрации в плазме фактора VIII, что определяет применение синтетического аналога гормона при умеренной гемофилии;
- стимуляцию секреции АКТГ из передней доли гипофиза, что усиливает продукцию кортизола.

Лечение

У пациентов с гипонатриемией поступающая вода распределяется изоосмотически между внутриклеточной и внеклеточной жидко-

стью, поэтому клинические симптомы водной передозировки могут отсутствовать или будут выражены очень умеренно.

Обычно пациенты асимптоматичны, так как синдром развивается в течение нескольких дней — недель, и организм успевает адаптироваться за это время. Поэтому лечение является простым и заключается в снижении потребления жидкости до уровня менее 750 мл/сут.

Очень редко увеличение объема воды в организме приводит к неврологической симптоматике, такой, как нарушение сознания, судороги и кома. Только в таких случаях должны аккуратно применяться гипертонические солевые растворы для коррекции гипонатриемии.

Отечная гипонатриемия

У пациентов с генерализованными отеками определяется увеличение общего количества воды и натрия в организме. Основными причинами отеков являются сердечная недостаточность и гипоальбуминемия. При этих состояниях у пациентов наблюдается снижение эффективного объема крови.

- **Сердечная недостаточность.** Эффективный объем крови снижен в связи с тем, что насосное действие сердца неспособно поддерживать удовлетворительную циркуляцию крови и внеклеточной жидкости.
- **Гипоальбуминемия.** Эффективный объем крови снижен в связи с гипоальбуминемией, которая снижает онкотическое давление плазмы. Это нарушает нормальный обмен растворимыми веществами и жидкостью в капиллярах, что приводит к неудовлетворительной циркуляции крови и внеклеточной жидкости. Гипоальбуминемия развивается при недостаточном синтезе белков в результате заболеваний печени или когда потери белка превышают белоксинтезирующую способность печени, например при нефротическом синдроме.

В ответ на снижение эффективного объема циркулирующей крови секретруется альдостерон и вызывает задержку натрия для увеличения объема внеклеточной жидкости. Снижение эффективного объема циркулирующей крови — это один из неосмотических стимулов для секреции АДГ и, следовательно, задержки воды. Если воды во внеклеточной жидкости задерживается относительно больше, чем натрия, то это приводит к гипонатриемии (рис. 21).

Лечение

Лечение отечной гипонатриемии основано на двух принципах. Прежде всего, лечению подлежат лежащие в основе состояния, например сердечная недостаточность, гломерулонефрит, алкогольный цирроз.

Избыток натрия и воды должны быть ликвидированы назначением диуретиков (для индукции натрийуреза) и ограничением приема жидкости.



Рис. 21. Развитие гипонатриемии у отечных больных

Гипонатриемия, вызванная потерей натрия

Хотя гипонатриемия в основном развивается в связи с задержкой воды, она может быть также связана с потерей натрия. Это происходит только тогда, когда имеет место патологическая потеря натрия из ЖКТ или утрата с мочой.

К гастроинтестинальным потерям (табл.9) приводят:

- рвота, особенно если она тяжелая или развивается в результате пилоростеноза;
- диарея;
- фистула.

Таблица 9

Электролитный состав гастроинтестинальных жидкостей

Жидкость	Концентрация, ммоль/л		
	Na⁺	K⁺	Cl⁻
Желудочный сок	70	10	110
Жидкость тонкого кишечника	120	10	100
Диарея	50	30	50
Ректальная слизь	100	40	100
Желчь, плевральная и перитонеальная жидкость	140	5	100

Потери натрия с мочой могут происходить в результате:

- дефицита альдостерона как следствия недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона);
- применения лекарственных препаратов, являющихся антагонистами альдостерона, например спиронолактона.

Первоначально при всех указанных процессах потеря натрия сопровождается потерей воды и концентрация натрия при этом остается нормальной. Продолжающаяся потеря натрия приводит к снижению объемов внеклеточной жидкости и крови, что стимулирует секрецию АДГ. Необходимо помнить, что неосмотический контроль секреции АДГ преобладает над осмотическими контрольными механизмами. Увеличенная секреция АДГ приводит к накоплению воды, и пациенты становятся гипонатриемичными.

Гипонатриемия у пациентов связана с тем, что дефицит изотонической натрийсодержащей жидкости возмещается только водой, поступающей перорально или вводимой внутривенно.

Гипонатриемия, развивающаяся в результате сниженного поступления ионов натрия, — крайне редкое состояние.

Причины гипонатриемии, связанные с дефицитом натрия, представлены на рис. 22.

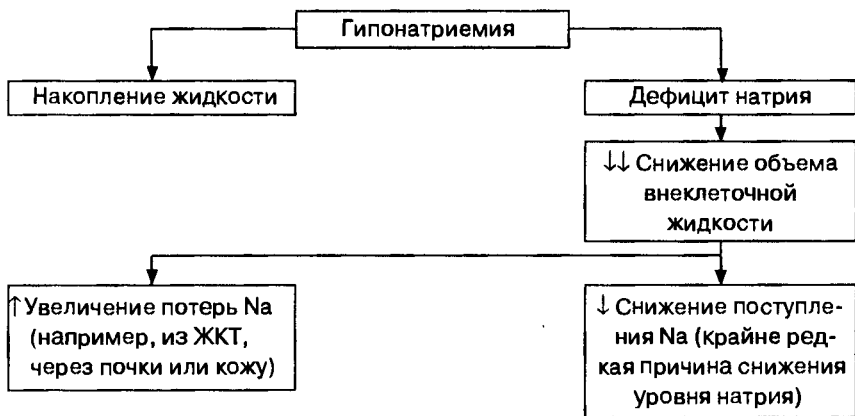


Рис. 22. Причины гипонатриемии, вызванной потерей натрия

Диагностика

Диагноз потери натрия ставится обычно на основании истории болезни. Ведущими клиническими симптомами уменьшения объема внеклеточной жидкости являются гипотензия и тахикардия (рис. 23).

Лечение

Лечение основывается на двух принципах:

- возмещении потери натрия;
- лечении причинного заболевания.



Рис. 23. Клинические симптомы снижения объема внеклеточной жидкости

Возмещение потерь натрия является приоритетным и может проводиться пероральным введением солевых растворов даже в тяжелых случаях при гастроинтестинальных потерях, хотя внутривенное введение 0,9% раствора NaCl применяется чаще.

Лечение причинного заболевания может включать стероидную терапию болезни Аддисона или терапевтическое и хирургическое лечение желудочно-кишечных нарушений.

Лица, прибывшие в очень жаркие климатические условия, могут терять значительные количества натрия с потом в течение первых нескольких дней. Эти потери жидкости обычно возмещаются приемом свободных от натрия жидкостей, результатом чего может быть гипонатриемия. Процесс акклиматизации включает перенастройку экскреции натрия потовыми железами, что приводит к повышенной тепловой устойчивости. Превентивное лечение такой гипонатриемии заключается в приеме солевых таблеток.

Псевдогипонатриемия

Низкая концентрация натрия иногда наблюдается у пациентов с тяжелой гиперпротеинемией или гиперлиппротеинемией. Этот ар-

тефакт связан с особенностями методов, используемых для измерения концентрации натрия, в некоторых аналитических приборах. У этих пациентов концентрация натрия в воде плазмы фактически нормальная. Увеличенные количества белка и липопротеинов занимают большую часть плазмы, чем обычно, а вода — меньшую.

Исследователь определяет количество натрия в малом объеме и устанавливает, что содержание воды в этом образце нормальное. Результатом этого становится кажущееся снижение концентрации натрия (рис. 24).

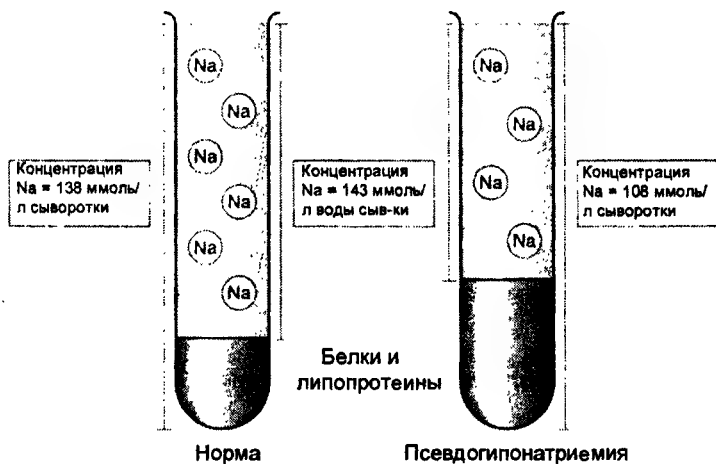


Рис. 24. Псевдогипонатриемия

Эта так называемая **псевдогипонатриемия** может быть установлена измерением осмоляльности сыворотки, которая при этом является нормальной.

При подозрительно низком содержании натрия необходимо измерять осмоляльность сыворотки. Зная концентрацию глюкозы и мочевины, можно также определить **расчетную** концентрацию. Если два результата различаются (что имеет место при значительном осмотическом сдвиге), измеренная концентрация натрия может считаться ошибочным результатом.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛИЯ

Обмен калия

Общее содержание калия у человека весом 70 кг приблизительно составляет 3600 ммоль. Почти весь калий находится внутри клеток (рис. 25).

Поступление калия колеблется в широких пределах в различных странах. Потери калия также различны. Основную массу избыточно поступившего калия выводят почки. Экскреция калия с мочой повышается в ответ на увеличенное его введение. Выведение калия почками прежде всего зависит от состояния гломерулярной фильтрации. Наиболее важным фактором, регулирующим экскрецию калия с мочой, является концентрация калия в плазме.

Некоторое количество калия теряется с фекалиями (приблизительно 5 ммоль/сут). При патологических состояниях гастроинтестинальные потери могут значительно возрасти. Через кожу с потом теряется лишь небольшое количество калия.

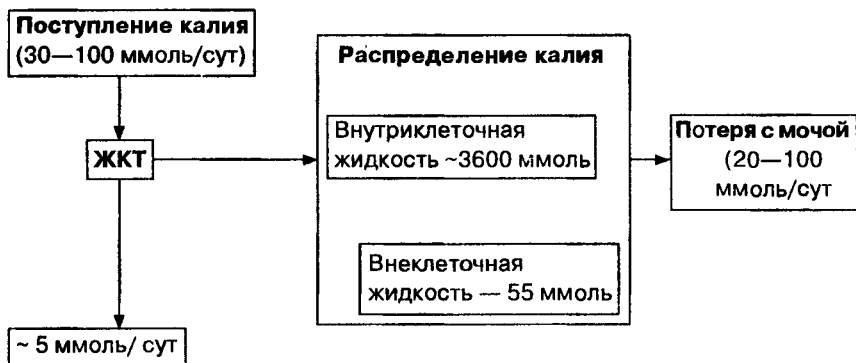


Рис. 25. Калиевый баланс в организме

Калий сыворотки

Небольшая доля (2%) от общего содержания калия находится во внеклеточном компартменте и пропорционально распределена между интерстициальным пространством и плазмой. Концентрация калия в сыворотке колеблется около 4,5 ммоль/л.

В то время как концентрация сывороточного калия существенно не изменяется в ответ на потерю или накопление воды, факторы, вызывающие даже небольшие или резкие сдвиги внутриклеточного калия, приводят к существенным изменениям в концентрации внеклеточного калия. Клеточный захват калия стимулируется инсулином.

Особенно важными являются реципрокные отношения между ионами калия и водорода. Многие водородные ионы забуферены внутри клеток. При увеличении концентрации водородных ионов с развитием ацидоза ионы калия перемещаются из клетки в плазму для поддержания электронейтральности (рис. 26).

Обратная картина наблюдается при метаболическом алкалозе. Изменения концентрации водородных ионов приводят к значительным изменениям в концентрации калия в сыворотке.



Рис. 26. Гиперкалиемия, связанная с ацидозом

Концентрация сывороточного калия плохо отражает общее содержание калия в организме, хотя на практике, если КОС является нормальным, у гипокалиемичных пациентов обычно наблюдается снижение уровня калия в целом организме.

Низкие концентрации калия во внеклеточной жидкости определяют мембранный потенциал покоя клетки. Изменение концентрации калия в плазме означают, что «возбудимые» клетки, такие, как нервные и мышечные, могут изменять свои ответные реакции на стимуляцию. В частности, избыточная или очень низкая концентрация калия в плазме может приводить к угрожающим жизни состояниям в связи с нарушениями в работе сердца.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия — это наиболее частое и наиболее серьезное нарушение электролитного баланса, регистрируемое в клинической практике.

Клинически гиперкалиемия вызывает мышечную слабость, которой могут предшествовать парестезии. Однако первыми признаками являются нарушения со стороны сердца. Электрокардиографические симптомы заключаются в появлении высоких или пикообразных Т-волн на ЭКГ (рис. 27).

Превышение уровня калия больше 7,0 ммоль/л представляет серьезную угрозу пациентам развитием сердечного приступа. Однако изменения ЭКГ при гиперкалиемии могут быть незамеченными при таких состояниях, как инфаркт миокарда. Поэтому важным является определение концентрации калия у пациентов после сердечного приступа.

Причины гиперкалиемии включают:

- **Почечную недостаточность.** Почки могут быть неспособными экскретировать калий, например, при очень низкой скорости клубочковой фильтрации. Ацидоз, связанный с почечной недостаточностью, обычно приводит к такому состоянию.
- **Дефицит минералокортикоидов.** Это состояние чаще всего наблюдается у больных Аддисоновой болезнью или пациентов,

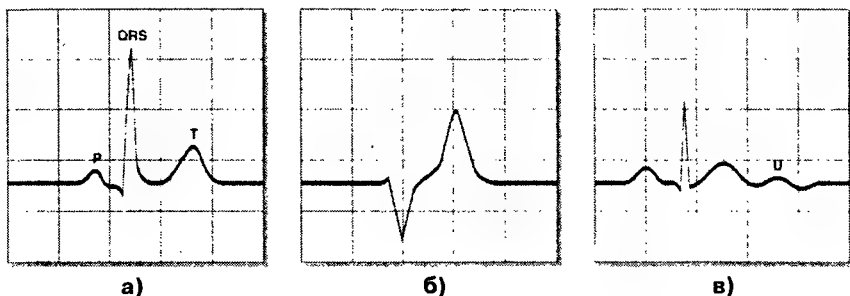


Рис. 27. Типичные изменения ЭКГ, связанные с гипер- и гипокалиемией

- а) нормальная ЭКГ (отведение II);
 б) гиперкалиемия: увеличение T-волн и расширение QRS-комплекса;
 в) гипокалиемия: сглаживание T-волн, появление U-волн во всех отведениях.

получавших агонисты альдостерона. У этих пациентов определяется увеличение общего содержания калия.

- **Ацидоз.** Гиперкалиемия развивается в результате перемещения калия из внутриклеточного пространства во внеклеточную жидкость.
- **Высвобождение калия из поврежденных клеток.** Так как очень высокие концентрации калия находятся внутри клеток, повреждение клеток может приводить к существенному подъему сывороточного калия, что происходит при рабдомиолизе, травме или малигнизации.

Артефактное повышение калия часто наблюдается при гемолизе во время отбора проб или при отделении сыворотки от кровяного сгустка.

Лечение

Лечение острой гиперкалиемии заключается во введении инсулина и глюкозы для стимуляции перемещения ионов калия в клетки. Для снятия эффектов гиперкалиемии также может применяться введение глюконата кальция. При лечении тяжелой формы гиперкалиемии часто необходим диализ. При медленном повышении концентрации калия в плазме процесс можно остановить или задержать пероральным приемом катионно-обменной смолы, такой, как резониум-А.

Гипокалиемия

Основными клиническими симптомами гипокалиемии являются сильная слабость, гипорефлексия и сердечная аритмия. Типичная ЭКГ при гипокалиемии показана на рисунке 27. У таких пациентов имеет место повышенная чувствительность к дигоксину. При медленном развитии тяжелая гипокалиемия может быть асимптоматичной.

Причины гипокалиемии включают:

- **Гастроинтестинальные потери.** Калий может теряться организмом через кишечник при рвоте, диарее или наличии хирургической фистулы.
- **Почечные потери.** Это может происходить при заболеваниях почек, введении диуретиков, увеличении продукции альдостерона.
- **Потери, индуцированные лекарственными препаратами,** такими, как тиазидные диуретики и кортикостероиды. Введение тиазидных диуретиков часто вызывает потерю калия, которая может быть причиной необъяснимого метаболического алкалоза.
- **Алкалоз.** Алкалоз может вызывать перемещение калия из внеклеточной жидкости во внутриклеточную.

Лечение

Соли калия неприятны на вкус и обычно для профилактического приема выпускаются в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Тяжелая потеря калия, превышающая 500 ммоль, устраняется внутривенным введением пациентам препаратов калия. Внутривенное введение калия должно осуществляться со скоростью не более 20 ммоль/час, за исключением экстремальных случаев, при обязательном мониторинге ЭКГ.

ВНУТРИВЕННАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Планирование инфузионной терапии: обследование пациентов

История болезни

Важным является установление наличия заболеваний сердца или почек, характеристика потерь жидкости со рвотой, диареей. Интерес представляют жалобы на тошноту, головную боль, нарушения сознания.

К другим важным факторам, приводящим к водному и электролитному дисбалансу, относятся наличие лихорадки, хирургические вмешательства в анамнезе, искусственная вентиляция.

Обследование пациентов

Объемы различных жидкостных компартментов могут быть в определенной мере оценены клинически. Об объеме плазмы можно судить по величине артериального давления, частоте пульса, величине давления в яремных венах, центральному венозному давлению.

Объем интерстициальной жидкости может быть оценен по наличию отеков. Объем внутриклеточной жидкости наиболее труден для клинической оценки. Интерес в этом плане представляют нарушения мозговых функций.

Биохимические исследования

Измерение сывороточных электролитов (Na^+ , K^+ , Cl^- и HCO_3^-) должно дополняться результатами клинического обследования. Концентрация натрия в сыворотке часто оценивается как индикатор содержания

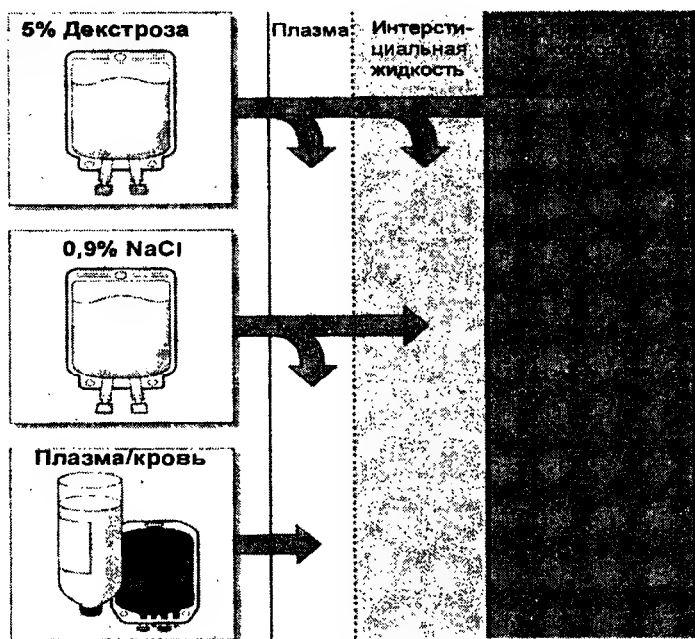
воды во внеклеточной жидкости. Обильная потеря внеклеточной жидкости может быть связана с гипонатриемией, гипернатриемией или может наблюдаться при нормальной концентрации натрия в сыворотке, так как потеря жидкости во многих случаях — это одновременная потеря натрия и воды, то есть изотоничной жидкости. Концентрация калия в сыворотке обычно изменяется в результате изменения общего количества калия или перемещения его внутрь или из клеток.

Концентрация калия в сыворотке часто отражает изменения в концентрации ионов водорода.

Жидкости, применяемые в инфузионной терапии. Способы введения

Самым простым и лучшим путем эффективного замещения жидкости является нормальный физиологический путь, то есть пероральное поступление. На практике это часто невозможно, особенно у пациентов со стабильным дефицитом электролитов. Соли, особенно соли калия, очень неприятны для перорального приема и вводятся поэтому, минуя ЖКТ.

При назначении инфузионной терапии необходимо придерживаться определенных принципов (рис. 28).



**Рис. 28. Три типа жидкостей, обычно используемых
в инфузионной терапии**

- **Воду** желательно давать в виде 5% раствора декстрозы (глюкозы), так как чистая вода при внутривенном введении будет приводить к гемолизу. Добавление декстрозы делает воду изотоничной, но декстроза быстро метаболизируется. Образующаяся после введения декстрозы жидкость перераспределяется по всему телу, во все водные компартменты (вне- и внутриклеточный). Эта жидкость, следовательно, чаще должна использоваться для возмещения дефицита воды во всем организме, чем при дефиците внеклеточного компартмента.
- **Изотонический раствор NaCl (0,9% NaCl)** распределяется во внеклеточной жидкости, поэтому этот раствор можно использовать для покрытия дефицита внеклеточной жидкости: он будет распределяться как в плазме, так и в интерстициальной жидкости.
- **Плазма, цельная кровь, плазмозаменители** возмещают дефицит в объеме плазмы.

Эти три жидкости вместе с 1,26% раствором натрия бикарбоната и солями калия необходимы для проведения внутривенной заместительной терапии.

При проведении инфузионной терапии, расчете объемов подлежащей введению жидкости необходимо учитывать размеры так называемых неощутимых и измеряемых потерь.

Неощутимые потери — это те потери, которые происходят у всех людей через кожу, с дыханием, с фекалиями. Они в норме не измеряются, и их количество составляет порядка 800 мл/сут. Этот объем может существенно увеличиваться при аномальных состояниях, например при повышенной потливости или искусственной вентиляции легких.

Измеряемые потери включают мочу, отделяемое из хирургических дренажей и фистул, рвотные массы, диарею. Эти объемы должны аккуратно заноситься в карту жидкостного баланса пациента и учитываться при будущих назначениях.

Определение электролитного состава теряемых жидкостей также важно для планирования инфузионной терапии, так как жидкость из ЖКТ, например, содержит много калия или бикарбонатов.

Мониторинг водозаместительной терапии

Применение внутривенно вводимых жидкостей может приводить к коррекции водно-электролитного баланса. Однако эта же терапия может приводить к проблемным ситуациям, если не организован должный контроль за состоянием пациента.

Этот контроль должен включать:

- клинические наблюдения;
- измерение частоты пульса, артериального давления, венозного давления в яремных венах, центрального венозного давления;
- измерение веса тела;
- ведение карты жидкостного баланса пациента определение электролитов сыворотки.

Глава 2.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Внутренний состав организма для обеспечения нормальной жизнедеятельности должен быть относительно постоянным. Для достижения этого необходимы процессы удаление избытков потупившей воды и электролитов, конечных продуктов метаболизма. Несмотря на то, что определенный вклад в эти процессы вносят кожа, кишечник и легкие, основным органом, регулирующим состав водорастворимых компонентов организма, являются почки. Для поддержания постоянного состава организма почки образуют большой объем фильтрата плазмы и с помощью тонких механизмов контроля избирательно сохраняют растворенные вещества и воду. Явление избирательного сохранения может быть проиллюстрировано сравнением концентраций основных компонентов плазмы и мочи (табл. 10).

Таблица 10

Сравнение концентраций компонентов плазмы и мочи

Компоненты	Типичные концентрации (ммоль/л)	
	Плазма	Моча
Натрий	140	90
Мочевина	5	150
Креатинин	0,08	12
Глюкоза (натошак)	4,3	0

Кроме участия в регуляции водно-электролитного и кислотно-основного балансов, экскреции продуктов метаболизма, почки также являются важным эндокринным органом, продуцирующим ряд гормонов. Вместе с тем, почки сами находятся под регуляторным контролем со стороны других желез (рис. 29).

Аргинин-вазопрессин (вазопрессин, антидиуретический гормон) действует, влияя на водный баланс, тогда как альдостерон влияет на реабсорбцию натрия в нефроне. Паратиреоидный гормон стимулирует канальцевую реабсорбцию кальция, экскрецию фосфатов и синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола, регулирующего всасывание кальция в кишечнике. Фермент ренин образуется юкстагломерулярными клетками и катализирует образование ангиотензина I из ан-

гиотензиногена. Ангиотензинпревращающий фермент превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который в свою очередь стимулирует синтез альдостерона. Эритропоэтин, пептидный гормон, стимулирует синтез гемоглобина.

Эндокринная функция почек остается клинически интактной вплоть до последних стадий развития почечной недостаточности.

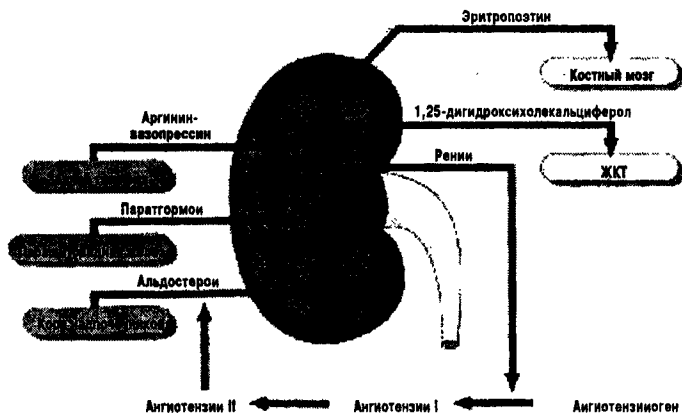


Рис. 29. Эндокринные связи почек

Почки также являются важным метаболическим органом, участвующим в глюконеогенезе, синтезе креатина и других процессах. Основные функции почек представлены в таблице 11.

Таблица 11

Функции почек

Экскреция и регуляция • Удаление водорастворимых конечных продуктов метаболизма (мочевины, креатинина, уратов, сульфатов, фосфатов) • Поддержание водно-электролитного и кислотно-основного баланса
Метаболическая • Глюконеогенез
Эндокринная • Продукция ренина • Продукция эритропоэтина • Синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола • Катаболизм полипептидных гормонов (например паратгормона, инсулина)

Структура почек

Каждая здоровая почка содержит около 1 млн структурно-функциональных единиц (нефронов), состоящих из сосудистого клубочка и канальцев (рис. 30). Клубочек составляет около 200 мкм в диаметре и включает капиллярное образование, инвагинированное в расширенное окончание нефрона, Боуменову капсулу. Гломерулярный капиллярный клубочек образован афферентной артериолой, переходящей в эфферентную артериолу, оплетающую канальцы. Два слоя клеток отделяют кровь в капиллярах от гломерулярного фильтрата — эндотелий капилляров и эпителиальные клетки канальцев, между которыми находится базальная мембрана (рис. 31).

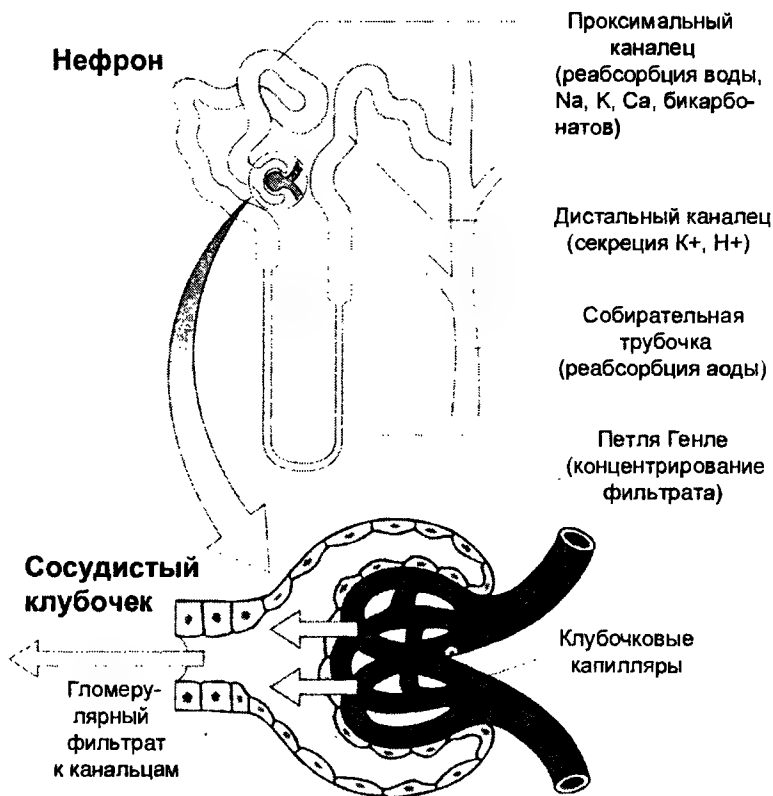


Рис. 30. Нефрон

Эндотелий пронизан порами диаметром около 100 нм, тогда как эпителиальные клетки прикреплены к базальной мембране подоцитами.

Между капиллярными петлями (в углах между афферентной и эфферентной артериолами) обнаруживаются измененные гладкомы-

шечные клетки (мезангиальные), где локализуется юкстагломерулярный аппарат. Юкстагломерулярный аппарат, также включающий измененные участки канальцев, секретирует ренин.

Боуменова капсула переходит в проксимальный извитой каналец, который затем продолжается петлей Генле и дистальным извитым канальцем. Канальцы оплетены сосудистой сетью, образованной выносящей артериолой.

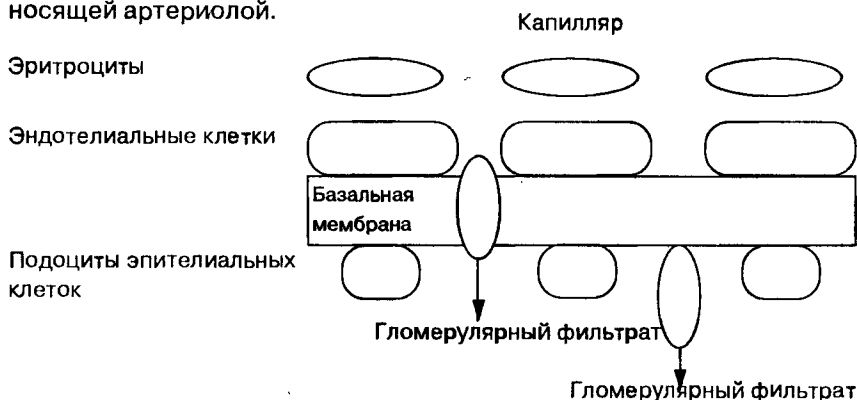


Рис. 31. Гломерулярный капилляр

Исследование гломерулярной функции

Гломерулярный фильтрат представляет собой ультрафильтрат плазмы, имеющий такой же состав, как плазма, лишенная белков. Плазма фильтруется клубочками со скоростью приблизительно 140 мл/мин. Скорость гломерулярной фильтрации (СГФ) зависит от почечного кровотока и давления в гломерулярных сосудах. СГФ прямо соотносится с размерами тела и, следовательно, выше у мужчин по сравнению с женщинами. На уровень СГФ влияет также возраст: с возрастом СГФ снижается.

Если СГФ падает при снижении почечного кровоснабжения или в результате разрушения нефрона при заболевании почек, то происходит накопление шлаковых продуктов метаболизма в крови. При хронических заболеваниях развивается новое «устойчивое состояние», сопровождающееся постоянно увеличенными концентрациями в сыворотке таких веществ, как мочевины и креатинин. При прогрессировании заболевания почек уровни мочевины и креатинина могут повышаться медленно в течение многих месяцев.

Клиренс

Одна из проблем в исследовании функции почек состоит в том, как измерить скорость гломерулярной фильтрации (СГФ). Для этого необходимо определить понятие «клиренс».

Рассмотрим какой-либо компонент плазмы, также присутствующий и в моче. Количество экскретируемого вещества может быть рассчитано измерением его концентрации в моче (U , ммоль/л) и умножением на объем мочи, собранной за определенное время (V , л/24ч). Количество экскретируемого с мочой вещества = $U \times V$. Объем плазмы, который должен содержать это количество, может быть рассчитан делением этого экскретируемого количества ($U \times V$) на концентрацию вещества в плазме (P).

$$\text{Объем плазмы} = \frac{U \times V}{P}$$

Эта рассчитанная величина соответствует объему плазмы, который должен быть профильтрован и очищен почками от того количества исследуемого вещества, которое поступает и определяется в моче за единицу времени. Это и есть **клиренс** для этого вещества.

Максимальная скорость, с которой плазма может быть очищена от какого-либо вещества равна СГФ. Она может быть рассчитана на основании клиренса некоторых компонентов плазмы, которые свободно фильтруются клубочками и не реабсорбируются и не секретируются канальцами.

Для измерения СГФ могут использоваться ^{51}Cr -ЭДТА, маннитол или инулин (растительный углевод), вводимые внутривенно и определяемые в моче. Но на практике чаще всего используется определение креатинина, который всегда присутствует в крови как нормальный продукт мышечного метаболизма и более удобен для этих целей.

Клиренс креатинина

Скорость гломерулярной (клубочковой) фильтрации может быть рассчитана из содержания креатинина в сборе мочи за 24 часа и концентрации вещества в плазме за этот период.

Клиренс креатинина из плазмы прямо отражает СГФ при соблюдении следующих условий:

- моча собрана аккуратно в полном объеме;
- в моче отсутствуют кетоны и нет значительной протеинурии (присутствие указанных веществ может мешать определению креатинина).

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле:

$$\text{СГФ} = \frac{U \times V}{P}, \text{ где}$$

U — концентрация креатинина в моче;

P — концентрация креатинина в сыворотке или плазме. Необходимо отметить, что эти величины должны быть выражены в одинаковых единицах. Концентрация креатинина в моче обычно выражается в ммоль/л, а сывороточного креатинина в мкмоль/л, поэтому

результат должен быть умножен на 1000 или позднее разделен на 1000 при расчете.

V — *дебит мочи в мл/мин*. Дебит представляет собой количество мочи, собранной за 24 часа. Эта величина, разделенная на 24×60 , будет равна количеству мочи, продуцируемому за 1 минуту.

Скорость гломерулярной фильтрации подобно частоте сердцебиения и дыхания варьирует в течение дня. Изменение СГФ до 20% между двумя последовательными определениями клиренса креатинина необязательно свидетельствует о каких-либо изменениях почечной функции.

Креатинин и мочевина сыворотки

Концентрации креатинина и мочевины в образцах сыворотки рассматриваются как удобные, но малочувствительные критерии оценки клубочковой функции.

Рисунок 32 показывает, что СГФ должна упасть почти в половину от нормального уровня перед значительным определяемым увеличением концентрации креатинина в сыворотке.

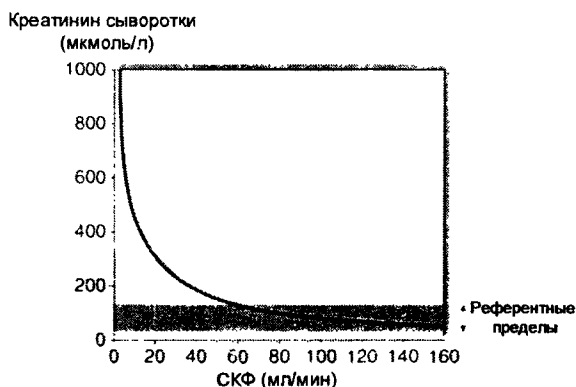


Рис. 32. Соотношение между скоростью гломерулярной фильтрации и концентрацией креатинина сыворотки.

Скорость гломерулярной фильтрации должна существенно снизиться, чтобы в сыворотке значительно увеличилась концентрация креатинина.

Однако «нормальный» сывороточный креатинин (то есть находящийся в референтных пределах) не всегда свидетельствует об отсутствии патологии. Пределы референтного интервала изменяются с возрастом и зависят от размеров тела. Необходимо помнить, что высокие уровни креатинина в сыворотке (~ 130 мкмоль/л) могут определяться у некоторых групп асимптоматичных пациентов:

- у девушек это может быть свидетельством аномалии и требует исключения заболевания почек;
- у молодых мужчин с развитой мускулатурой это ожидаемый результат;
- у пожилых лиц это отражает физиологическое снижение СГФ с возрастом.

Определение концентрации мочевины в сыворотке менее употребимо для измерения скорости клубочковой фильтрации, так как на концентрацию мочевины в сыворотке влияет поступление пищевого белка. Желудочно-кишечные кровотечения также могут приводить к подъему уровня мочевины в сыворотке, и этот подъем не свидетельствует о нарушении клубочковой фильтрации.

Мочевина реабсорбируется в канальцах, и ее реабсорбция увеличивается при снижении скорости тока мочи.

Большинство лабораторий определяют в сыворотке концентрации и креатинина, и мочевины. Соотношение этих двух показателей также используется в оценке почечных нарушений.

Протеинурия

Гломерулярная базальная мембрана обычно непроницаема для альбумина и больших белков. В моче обнаруживается небольшое количество альбумина, обычно менее 25 мг/24 ч. Если большие количества белка, превышающие 250 мг/24 ч, определяются в моче, то это свидетельствует о существенном поражении гломерулярной мембраны. Количественные определения белка должны всегда проводиться в объеме мочи, собранном за 24 часа.

Экскреция альбумина порядка 25—300 мг/24 ч называется **микроальбуминурией**.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия обсуждается далее.

Сбор мочи

Точность многих определений зависит от правильного сбора мочи. В определенное время, например в 8.00, пациента необходимо попросить опорожнить мочевой пузырь. Эта моча отбрасывается. Вся моча, образовавшаяся за день и ночью, собирается в специальный контейнер. В 8.00 следующего утра мочевой пузырь опорожняется вновь, моча вносится в контейнер для сбора полного объема мочи за 24 ч.

Оценка клубочковой функции

- Способность почек к фильтрации плазмы в клубочках может быть оценена измерением клиренса креатинина, отражающего скорость клубочковой фильтрации.
- Концентрация креатинина в сыворотке — это малочувствительный показатель почечной функции, так как уровень креатинина не повышается, пока СГФ не падает на 50% ниже нормы. Вме-

те с тем, сывороточный креатинин, отличный от нормы, отражает изменения в СГФ.

- Большое количество белка в пробах мочи может свидетельствовать о поражении клубочков.
- Большинство ошибок в измерении любых метаболитов в моче, собранной за определенное время, связано с нарушением правил сбора мочи.

Функции почечных канальцев

Сосудистые клубочки почек обладают эффективным фильтрационным механизмом для очистки организма от шлаков и токсичных веществ. Для сохранения в организме важных веществ, таких, как вода, натрий, глюкоза и аминокислоты, предотвращения их потерь должен эффективно работать механизм канальцевой реабсорбции. Например: 180 литров жидкости поступает в гломерулярный фильтр ежедневно и более 99% возвращается в кровоток. По сравнению со скоростью гломерулярной фильтрации, отражающей гломерулярную функцию, простых тестов, которые оценивают канальцевую функцию количественно, нет.

Канальцевая дисфункция

Некоторые нарушения функции канальцев являются врожденными, например у ряда пациентов рН мочи не снижается ниже 6,5, потому что у них имеет место специфическая недостаточность секреции водородных ионов. Повреждение почечных канальцев часто является вторичным по отношению к таким состояниям, как поражение тяжелыми металлами или нефротоксическими лекарственными препаратами. Поражение почечных канальцев наблюдается и при амилоидозе.

Исследование функции канальцев

Измерение осмоляльности плазмы и мочи

Из всех тубулярных функций одна наиболее часто поражается во время заболеваний — это способность концентрировать мочу. Если канальцы и собирательные трубочки работают эффективно и вазопрессин присутствует в достаточных количествах, канальцы способны реабсорбировать воду. Поэтому ценную информацию о функции канальцев дает измерение концентрации мочи. Это удобно делать определением осмоляльности с последующим сравнением с аналогичным показателем плазмы. У нормальных индивидуумов со средним уровнем поступления жидкости соотношение осмоляльности мочи и плазмы находится в пределах между 1,0 и 3,0. Другими словами, моча более концентрирована, чем плазма. Если соотношение осмоляльности мочи/плазма меньше или равно единице, то это свидетельствует о неспособности канальцев реабсорбировать воду.

Тест водной депривации (отмены воды)
Причины полиурии суммированы в таблице 12.

Таблица 12

Причины полиурии

Причина	Осмоляльность	
	мочи (ммоль/кг)	плазмы (ммоль/кг)
Повышенная осмотическая нагрузка, например глюкозой	~ 500	~ 310
Сниженное поступление воды	< 200	~ 280
Несахарный диабет	< 200	~ 300
Нефрогенный несахарный диабет	< 200	~ 300

Иногда для определения причины избыточной полиурии необходимым может быть лишение пациента воды. Тест водной депривации состоит в полном лишении жидкости пациента в течение 24 часов и измерении осмоляльности всех образцов мочи, собранных за вторые 12 часов теста. В норме осмоляльность должна достигать более 700 ммоль/кг, а соотношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы должно составлять 2,0 и более. При полиурии в случае несахарного диабета, когда отсутствует вазопрессин (АДГ), соотношение будет находиться между 0,2 и 0,7 даже после ограничения в воде. Если полиурия связана с так называемым «избыточным водным потреблением», соотношение может быть нормальным в отсутствие ограничений пациента в воде, но увеличиваться после ограничения водопотребления. В некоторых клиниках эта форма концентрационных тестов предполагает полное ограничение в приеме воды (с 8 вечера до 10 утра) и измерения осмоляльности мочи, собранной утром.

Тест водной депривации крайне неприятен для пациентов. Он потенциально опасен, если имеется резко выраженная неспособность удерживать воду. Тест должен быть прекращен, если потеря веса превышает 3 кг или если выводятся более 3 литров мочи.

Если концентрационная недостаточность вызвана несахарным диабетом введение АДГ в виде синтетического аналога будет приводить к увеличению концентрации мочи (осмоляльность более 700 ммоль/кг). Введение АДГ не вызывает отклика, если АДГ-рецепторы не могут опознавать гормон. Это так называемый «нефрогенный» несахарный диабет.

Тест кислотной нагрузки

Тест кислотной нагрузки иногда используется для диагностики почечно-канальцевого (тубулярного) ацидоза, состояния, при кото-

ром метаболический ацидоз возникает как следствие снижения канальцевой секреции водородных ионов.

При тестировании хлорид аммония принимается перорально в желатиновых капсулах. Образцы мочи собираются в течение 8 часов после введения вещества. При нормальной ренальной функции значение pH по крайней мере одного образца должно быть менее 5,3. При необходимости, в затруднительных случаях диагностики, в экскретируемых образцах мочи определяют титруемые кислоты, ионы аммония. В сыворотке определяют концентрацию бикарбонатов.

Ренальный тубулярный ацидоз может быть:

- *I типа* — имеется дефект секреции водородных ионов в дистальных канальцах, который может быть врожденным или приобретенным;
- *II типа* — снижена способность реабсорбировать бикарбонаты в проксимальных канальцах;
- *IV типа* — угнетена реабсорбция бикарбонатов почечными ренальными канальцами вследствие дефицита альдостерона, дефектов альдостероновых рецепторов или влияния лекарственных препаратов, блокирующих действие альдостерона.

III тип ренального тубулярного ацидоза не выделяется.

Специфическая протеинурия

Причины протеинурии суммированы на рисунке 33 и в таблице 13.

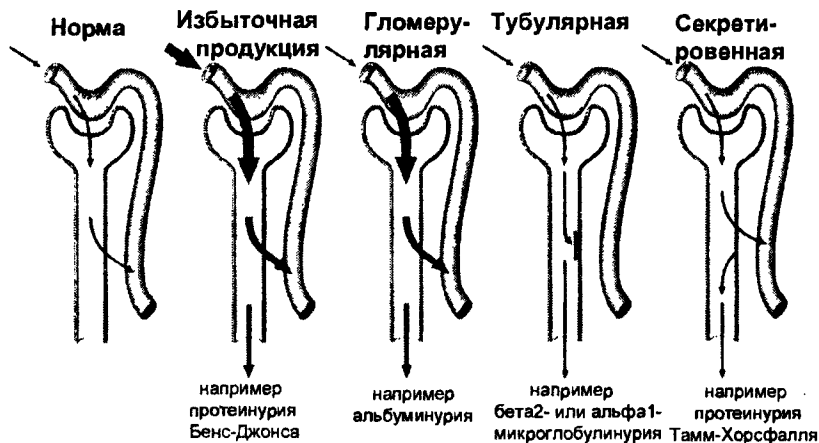


Рис. 33. Классификация протеинурии

Вопрос о наличии белка в моче как индикатора функциональной недостаточности клубочков был обсужден ранее. β_2 - и α_1 -микроглобулины являются небольшими белками, которые фильтруются клубочками и обычно реабсорбируются канальцевыми клетками. Увеличен-

ная концентрация этих белков в моче — чувствительный индикатор повреждения клеток почечных канальцев.

Таблица 13

Причины протеинурии

Протеинурия, связанная с гиперпротеинемией • Нормальные белки Гемоглобин (гемолиз) Миоглобин (рабдомиолиз) • Аномальные белки Фрагменты иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса)
Гломерулярная протеинурия • Нарушенная почечная гемодинамика Ортостатическая протеинурия, физические нагрузки • Повышенная проницаемость клубочков
Канальцевая протеинурия • Повреждение канальцев Отравление тяжелыми металлами, лекарственными препаратами • Интерстициальные заболевания Интерстициальный нефрит, пиелонефрит
Секретированная протеинурия • Протеинурия Тамм-Хорсфалля

Ортостатическая или постуральная (позиционная) протеинурия является довольно частым состоянием у подростков. Это доброкачественное состояние, при котором протеинурия развивается только при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Протеинурия в таких случаях является результатом увеличения гидростатического давления в почечных венах.

Глюкозурия

Присутствие глюкозы в моче при нормальном ее содержании в крови обычно отражает неспособность канальцев реабсорбировать глюкозу в результате специфического тубулярного повреждения, при этом превышает почечный порог (емкостная способность канальцев реабсорбировать исследуемое вещество). Это состояние называется *ренальной глюкозурией* и имеет врожденный характер. Глюкозурия также может иметь место при других нарушениях тубулярной функции, например при синдроме Фанкони.

Аминоацидурия

В норме аминокислоты из гломерулярного фильтрата реабсорбируются в проксимальных канальцах. Они могут присутствовать в моче в избыточных количествах в результате повышения их концентрации в плазме (если превышает почечный порог) или в связи с тем, что у пациентов имеет место специфическая недостаточность канальцевого реабсорбционного механизма. Примером последне-

го состояния может быть врожденное метаболическое нарушение — цистинурия, или часто это связано с приобретенным повреждением почечных канальцев.

Специфические канальцевые нарушения

Синдром Фанкони

Этот термин используется для обозначения генерализованных канальцевых нарушений, таких, как ренальный тубулярный ацидоз, аминоацидурия и тубулярная протеинурия. Это состояние может развиваться в результате отравления тяжелыми металлами, при воздействии других токсинов или наблюдается при врожденных метаболических заболеваниях (таких, как цистиноз).

Почечные камни

Почечные камни вызывают резкую боль и дискомфортное состояние и часто являются причиной обструкции мочевыводящих путей.

Химический анализ почечных камней важен в исследовании причины их появления. Различают несколько типов почечных камней, основу которых составляют такие вещества, как:

- **Кальция фосфат:** могут быть следствием первичного гиперпаратиреозидизма или почечного тубулярного ацидоза.
- **Магний, аммоний и фосфаты:** часто сопровождают инфекционное поражение мочеполового тракта.
- **Оксалаты:** наблюдаются при гипероксалурии.
- **Мочевая кислота:** может быть следствием гиперурикемии.
- **Цистин:** встречаются редко и являются симптомом врожденного метаболического нарушения цистинурии.

Анализ мочи

Исследование мочи пациента не ограничивается биохимическим тестированием. Рисунок 34 суммирует основные направления исследования мочи у пациентов с почечными заболеваниями.

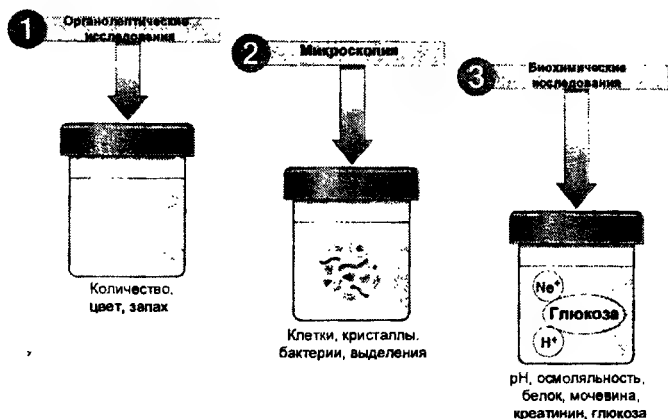


Рис. 34. Место биохимических исследований в анализе мочи

Исследование функции канальцев

- Химическое исследование — одно из направлений исследования мочи.
- Сравнение осмолальности мочи и сыворотки используется для оценки способности почек концентрировать мочу.
- Специфические тесты используются для измерения концентрационной способности и способности удалять введенные извне кислые продукты.
- Наличие специфических небольших белков в моче свидетельствует о повреждении канальцев.
- Химический анализ почечных камней важен в определении их этиологии.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под почечной недостаточностью понимают нарушение функции почек вплоть до полной ее утраты. При острой почечной недостаточности (ОПН) почки утрачивают функциональную способность в течение нескольких часов или суток.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается в течение месяцев или лет и иногда приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. ОПН может быть обратимой, и нормальная функция почек может быть восстановлена, тогда как ХПН необратима.

Этиология

ОПН развивается при различных состояниях, оказывающих влияние на почки и/или их кровоснабжение, и обычно проявляется как внезапное ухудшение ренальной функции, сопровождающееся быстрым подъемом концентрации мочевины и креатинина в сыворотке. ОПН является частым синдромом тяжелых заболеваний, поэтому постоянный мониторинг функции почек важен для раннего определения таких групп пациентов.

Обычно при ОПН выход мочи снижается до 400 мл/ 24ч и ниже; это состояние называется **олигурией**. Пациент может вообще не производить мочу, и такое состояние называется **анурией**.

Иногда скорость образования мочи остается высокой, что обычно наблюдается при превалировании дисфункции канальцев.

Почечная недостаточность или **уремия** может быть классифицирована на преренальную, постренальную и ренальную (рис. 35).

- **Преренальная:** почки перестают получать достаточное снабжение.
- **Постренальная:** уринарный дренаж почек (отток мочи) нарушен вследствие обструкции мочевыводящих путей.
- **Ренальная:** внутреннее повреждение почечной ткани. Это может быть результатом различных заболеваний или повреждений почек, развивающихся вслед за длительной преренальной или постренальной недостаточностью.

Основные причины ОПН представлены в таблице 14.

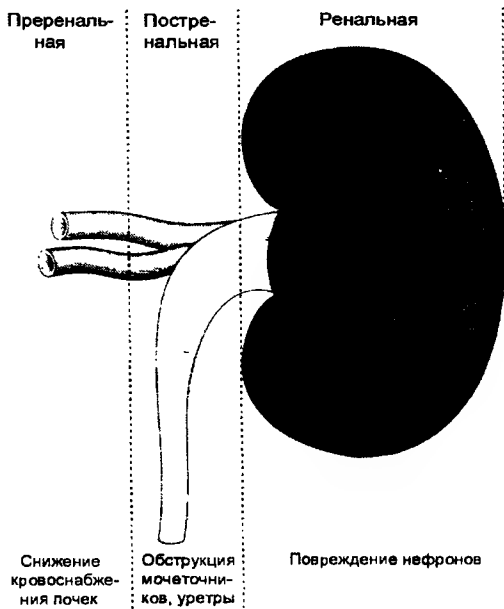


Рис. 35. Классификация острой почечной недостаточности

Таблица 14

Причины острой почечной недостаточности

Преренальные причины • Снижение объема циркулирующей крови • Сердечно-сосудистая недостаточность
Ренальные причины • Окклюзия сосудов - Большие сосуды (тромбоз) - Малые сосуды (злокачественная гипертензия, васкулит, гемолитический, уремический синдром) • Гломерулонефрит • Острый кортикальный некроз • Острый тубулярный некроз - Васкулярный - Токсический • Острый пиелонефрит • Острый интерстициальный нефрит
Постренальные причины • Обструкция • Разрыв пузыря

Диагностика

Первым шагом в обследовании пациентов с ОПН является установление каких-либо пре- или постренальных факторов, которые могут быть скорректированы и позволят восстановить функцию почек. Анализ истории болезни и обследование пациента на предмет обнаружения других тяжелых заболеваний, анализ лекарственного режима и временного периода начала ОПН могут дать очень важные сведения. Необходимо отметить, что в первые 24 ч ОПН исследование сыворотки и мочи могут не выявлять каких-либо отклонений от нормы.

Факторы, предшествующие преренальной уремии, обычно связаны со сниженным эффективным объемом внеклеточной жидкости и включают:

- снижение объема плазмы, связанное с кровопотерей, ожогами, длительной рвотой или диареей;
- сниженный сердечный выброс;
- локальные факторы, такие, как окклюзия почечной артерии.

Преренальные факторы приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации. И АДГ, и альдостерон при этом секретируются максимально, в результате чего образуется небольшое количество концентрированной мочи.

При преренальной уремии отмечаются следующие биохимические изменения:

- **Мочевина и креатинин сыворотки** повышены. Концентрация мочевины увеличивается относительно больше, чем концентрация креатинина, что связано с усиленной реабсорбцией мочевины клетками канальцев, особенно при низкой скорости тока мочи. Меньшее увеличение концентрации креатинина в сыворотке обусловлено и тем, что это вещество не реабсорбируется в канальцах.
- **Метаболический ацидоз** связан с неспособностью почек экскретировать водородные ионы.
- **Гиперкалиемия** связана со сниженной скоростью гломерулярной фильтрации и ацидозом.
- **Высокая осмоляльность мочи.**

Постренальные факторы вызывают угнетение функции почек, обусловленное снижением эффективного фильтрационного давления в клубочках в результате противодавления, вызываемого блокадой оттока мочи. К постренальным факторам относятся:

- почечные камни;
- карцинома шейки матки, простаты или реже мочевого пузыря.

Если указанные пре- или постренальные факторы не устраняются, у пациентов развивается повреждение паренхимы почек (острый тубулярный некроз).

Острый тубулярный некроз

Острый тубулярный некроз может развиваться при отсутствии предшествующих пре- или постренальной недостаточности. Причинами тубулярного некроза могут быть:

- острая кровопотеря при тяжелых травмах;
- септический шок;
- специфические заболевания почек, такие, как гломерулонефрит;
- нефротоксины, такие, как аминогликозиды или анальгетики.

У пациентов на ранних стадиях острого тубулярного некроза может наблюдаться умеренное увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке, уровни которых затем быстро возрастают в течение нескольких дней в противоположность медленному увеличению (в течение месяцев или лет), наблюдающемуся при хронической почечной недостаточности. Острый тубулярный некроз — наиболее частая причина угрожающей жизни гиперкалиемии, поэтому быстрое увеличение уровня калия в сыворотке обычно является показанием к началу диализа.

Иногда трудно определить причину олигурии у пациентов. Биохимические параметры, которые могут использоваться для различения преренальной уремии и поражения паренхимы почек, приведены в таблице 15.

Таблица 15

Биохимические параметры в дифференциальной диагностике причин олигурии

Биохимические параметры	Преренальная недостаточность	Поражение паренхимы почек
Натрий мочи	< 20 ммоль/л	> 40 ммоль/л
Мочевина мочи/сыворотки	> 10:1	< 3:1
Осмоляльность мочи/плазмы	> 1,5:1	< 1,1:1

Лечение

Важными мероприятиями в лечении пациентов с ОПН являются:

- **Коррекция преренальных факторов возмещением дефицита объема внеклеточной жидкости.** При этом необходима осторожность, так как пациент не должен перегружаться жидкостью.
- **Лечение причинных заболеваний** (например, инфекционных).

- **Биохимический мониторинг.** Карта ежедневного жидкостного баланса необходима для наблюдения за объемом жидкости организма. Креатинин сыворотки свидетельствует о степени недостаточности скорости клубочковой фильтрации и служит показателем ухудшения или улучшения состояния пациента. Необходимым также является наблюдение за содержанием калия в сыворотке.
- **Диализ.** Показаниями для диализа является быстро возрастающая концентрация калия сыворотки, тяжелый ацидоз и передозировка жидкости.

Выздоровление

Можно выделить три основные фазы в клинической картине разрешения пациентов с острой почечной недостаточностью (рис. 36).

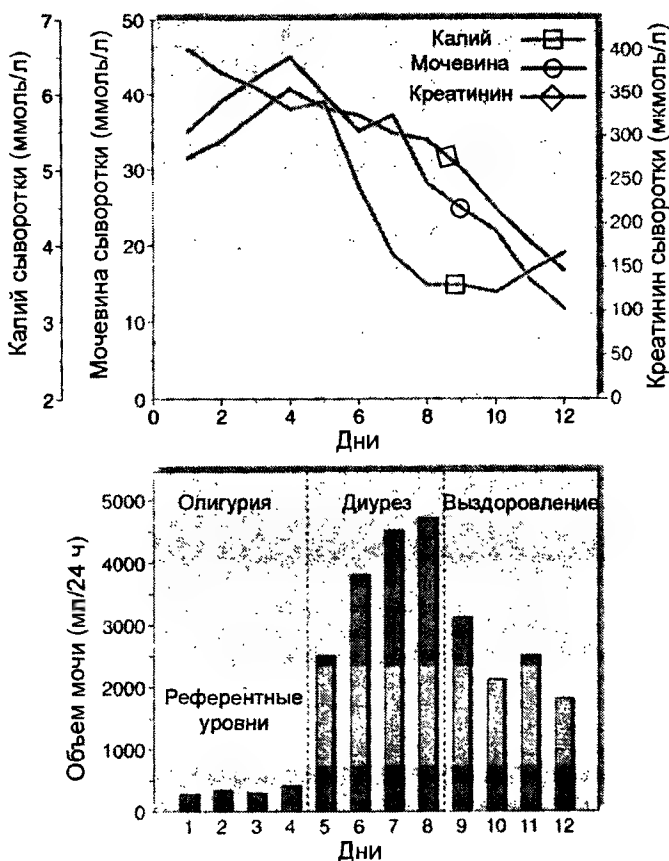


Рис. 36. Биохимические изменения у пациентов с ОПН

В начальной **олигурической фазе** доминируют гломерулярные нарушения. Вслед за этой фазой развивается **диуретическая стадия**, характеризующаяся высоким уровнем диуреза, что связано с восстановлением гломерулярной функции при сохраняющейся канальцевой недостаточности. В **стадии выздоровления** функции почек могут быть полностью восстановлены. При ведении пациентов с данной патологией необходимы тщательный клинический и биохимический мониторинг.

Необходимо отметить, что в начале развития ОПН уровни мочевины и креатинина в сыворотке могут быть нормальными. У пациентов с преобладанием катаболических процессов уровень калия в сыворотке обычно очень быстро возрастает и быстро снижается, как только скорость образования мочи увеличивается.

Объем мочи у пациентов не может быть соотнесен со скоростью гломерулярной фильтрации. Уровни мочевины и креатинина в сыворотке остаются высокими в диуретическую фазу, так как скорость гломерулярной фильтрации остается низкой, а большие количества мочи отражают повреждение канальцев. В фазу выздоровления уровни мочевины и креатинина в сыворотке снижаются, так как восстанавливается скорость гломерулярной фильтрации. Концентрация калия в сыворотке также нормализуется, что связано с восстановлением канальцевых механизмов.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — это прогрессирующая необратимая деструкция ткани почек в результате заболеваний, которые в отсутствие диализа или трансплантации могут приводить к смерти пациента. Этиология ХПН связана с широким спектром известных заболеваний почек. Большинство эффектов, наблюдаемых при ХПН, связаны с утратой функционирующих нефронов. Для ХПН характерным является то, что у пациентов может определяться небольшое число симптомов до тех пор, пока скорость гломерулярной фильтрации не падает ниже 15 мл/мин (то есть до 10% от нормальных значений) и заболевание не прогрессирует.

Последствия ХПН

В терминальной стадии почечной недостаточности нарушаются все функции почек, что приводит к серьезным метаболическим нарушениям.

Метаболизм натрия и воды

У большинства пациентов с ХПН сохраняется способность к реабсорбции ионов натрия, но почечные канальцы могут утрачивать способность реабсорбировать воду и концентрировать мочу. Полиурия, даже если она имеет место, не является чрезмерной, что обусловлено низкой скоростью гломерулярной фильтрации.

Так как у пациентов определяется нарушение регуляторных механизмов водного баланса, характерным для них является либо задержка, либо потеря жидкости организмом.

Метаболизм калия

Гиперкалиемия относится к симптомам развернутой ХПН, и это состояние представляет угрозу для жизни (рис. 37)

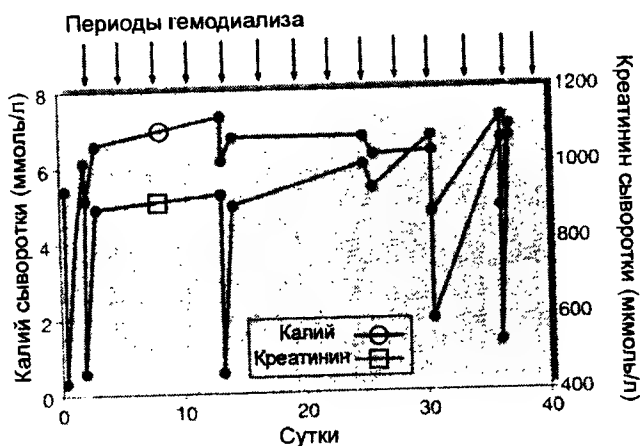


Рис. 37. Биохимический мониторинг у типичного пациента с ХПН

Биохимические исследования не выполнялись перед и после всех процедур диализа.

Способность почек экскретировать калий при ХПН снижается, что связано с падением скорости клубочковой фильтрации, но гиперкалиемия не становится ведущей проблемой у больных до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не снижается до очень низких уровней. Внезапное нарушение функции почек может приводить к быстрому подъему концентрации калия в сыворотке. Неожиданно высокие уровни калия в сыворотке требуют немедленного обследования пациентов.

Кислотно-основное состояние

С развитием ХПН способность почек регенерировать бикарбонаты и экскретировать водородные ионы в мочу нарушается. Накопление ионов водорода становится причиной метаболического ацидоза.

Обмен кальция и фосфора

Способность почечных клеток синтезировать 1,25-дигидроксикальцитриол снижается в связи с прогрессирующим поражением почечных канальцев. При ХПН снижается всасывание кальция и определяется тенденция к гипокальциемии. Для поддержания уровня кальция в нормальных пределах происходит стимуляция выработки

паратиреоидного гормона, и высокие уровни циркулирующего паратирина могут оказывать противоположное влияние на кости при длительном действии гормона (рис. 38).

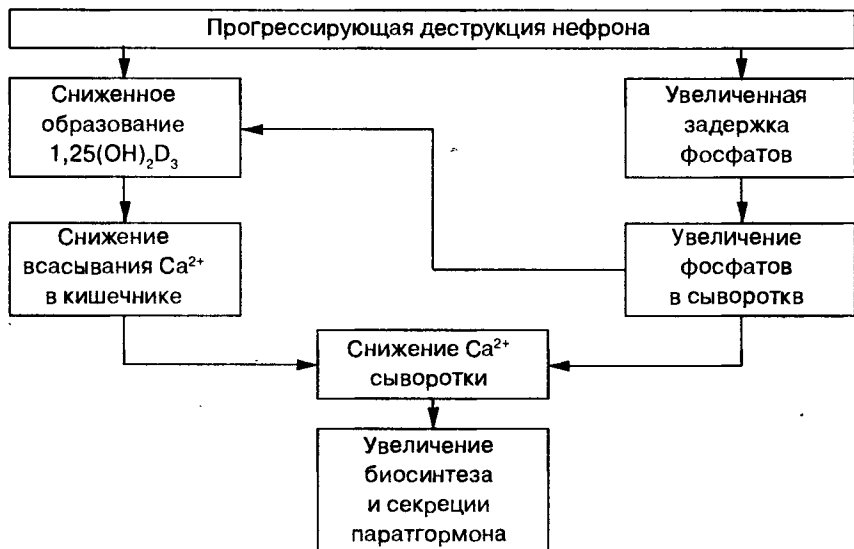


Рис. 38. Развитие гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреозидизма при заболеваниях почек

Вторичный гиперпаратиреозидизм вызывает изменения в костях, характеризующиеся как **ренальная остеодистрофия**.

Синтез эритропоэтина

Хронические заболевания почек часто сопровождаются анемией. Нормохромная нормоцитарная анемия, наблюдаемая у пациентов с ХПН, связана с недостаточностью продукции эритропоэтина. Для лечения анемии при ХПН может применяться биосинтезированный эритропоэтин человека.

Клинические симптомы

Клинические симптомы хронической почечной недостаточности отражают нарушения указанных выше систем. Неспособность организма освобождаться от токсических метаболитов лежит в основе многих клинических симптомов ХПН, проиллюстрированных на рисунке 39.

Одной из частых причин и следствий ХПН является гипертензия. Поэтому контроль уровней артериального давления — неотъемлемая составная часть комплекса мероприятий, направленных на лечение и задержку прогрессирования ХПН.

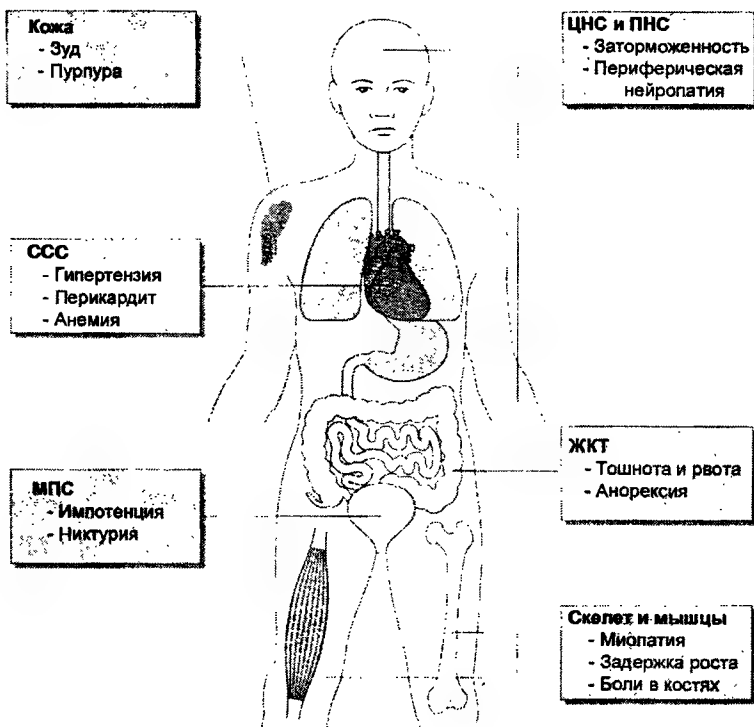


Рис. 39. Клинические проявления ХПН

Лечение

В некоторых случаях возможно излечение причины ХПН или, по крайней мере, задержка прогрессирования заболевания. Консервативные мероприятия могут применяться для устранения симптомов до того момента, когда необходимым становится проведение диализа.

Важными моментами в лечении пациентов являются следующие:

- Поступление воды и натрия должны очень четко соотноситься с их потерями. Ограничение в пищевом натрии, применение диуретиков направлены на предотвращение избыточного накопления натрия в организме.
- Гиперкалиемия может корректироваться пероральным приемом ионно-обменных смол (резониум А).
- Гиперфосфатемия корректируется пероральным приемом солей алюминия или магния, которые препятствуют всасыванию фосфатов в ЖКТ.
- Введение гидроксилированных метаболитов витамина D предотвращает развитие вторичного гиперпаратиреозидизма. При этом существует риск развития гиперкальциемии.

- Ограничение пищевого белка для снижения образования азотистых шлаков может применяться для симптоматического лечения. Опасностью такого ограничения является возможность развития отрицательного азотистого баланса.

Большинство пациентов с ХПН, в конце концов, нуждаются в диализе, при этом меры консервативного воздействия должны применяться постоянно. После успешной трансплантации почки нормальные функции органа могут восстанавливаться полностью.

Диализ

Гемодиализ и перитонеальный диализ жизненно необходимы, когда другие меры не способны поддерживать водный, электролитный и кислотно-основной баланс. Основой диализа является использование способности полупроницаемых мембран пропускать ионы и небольшие молекулы, представленные в плазме в высоких концентрациях, в омывающую жидкость, характеризующуюся низкой концентрацией этих веществ.

При гемодиализе применяются искусственные мембраны. При перитонеальном диализе очищение жидкости происходит в брюшной полости — молекулы удаляются из кровеносных сосудов брюшной стенки.

Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ — эффективный путь удаления шлаков. При проведении диализа диализная жидкость заменяется каждые 6 часов.

Необходимо помнить, что гемодиализ и перитонеальный диализ могут устранять многие симптомы ХПН, очищать аномальные жидкости и восстанавливать электролитный и кислотно-основной баланс. Однако эти методы не устраняют другие метаболические, эндокринные и гематологические последствия ХПН.

Пересадка почек

Несмотря на то, что пересадка почки восстанавливает почти все функции органа, такие пациенты нуждаются в длительной иммуносупрессии. Применяемый для этих целей циклоспорин в высоких концентрациях нефротоксичен. Поэтому мониторинг креатинина и циклоспорина в сыворотке необходим для установления грани между терапевтическим и токсическим действием этого препарата.

Хроническая почечная недостаточность

- Хроническая почечная недостаточность — это необратимая прогрессирующая деструкция ткани почек в результате заболеваний, которые в отсутствие диализа или трансплантации могут приводить к смерти пациента.
- У пациентов с ХПН симптомы могут отсутствовать до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не станет очень низкой.
- Следствием ХПН является нарушение метаболизма воды и натрия, кальция и фосфора, гиперкалиемия, анемия.

Глава 3.

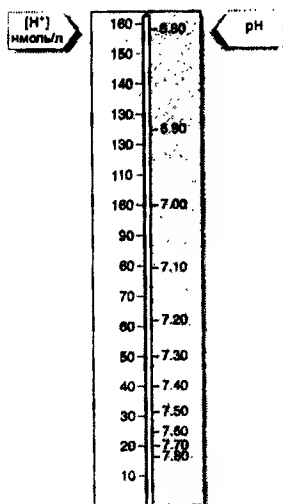
КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Концентрация водородных ионов в биологических тканях и жидкостях организма является одним из жестко контролируемых параметров гомеостаза. Термин «кислотно-основное состояние» (КОС) применяется для интегральной характеристики соотношения кислых и основных продуктов в биологических жидкостях организма. КОС является одним из факторов, определяющих характер метаболических реакций в клетках организма. КОС отражает состояние клеточного метаболизма, газотранспортной функции крови, внешнего дыхания и водно-солевого обмена. Изменения КОС лежат в основе или сопровождают многие патологические состояния организма.

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Продукция кислот в организме

В ходе нормального метаболизма происходит постоянное образование кислот, при этом концентрация свободных водородных ионов



[H⁺] в крови варьирует в довольно узких пределах. Концентрация H⁺ в крови обычно выражается как отрицательный десятичный логарифм ($\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$) этого показателя. Уровни более 120 нмоль/л или менее 20 нмоль/л обычно несовместимы с жизнью. pH крови и внеклеточной жидкости в норме составляет 7,35—7,45. При выражении в молярной концентрации этот показатель составляет 35—45 нмоль/л (рис. 40).

Внутриклеточное pH колеблется в более широких пределах по сравнению с аналогичным показателем крови, зависит от тканевой принадлежности клетки и в среднем составляет около 6,9.

Относительное постоянство концентрации водородных ионов в тканях и жидкостях организма имеет важное физиологическое значение, так как даже небольшие изменения pH влияют на ферментативную активность и, следовательно, на

Рис. 40. Отрицательная логарифмическая зависимость между [H⁺] и pH

метаболизм. Немедленную защиту от сдвигов концентрации H^+ осуществляют буферные системы, тогда как экскреция избытка водородных ионов регулируется адаптивными реакциями прежде всего легких и почек.

Ионы водорода генерируются при промежуточном метаболизме ряда веществ, в частности при окислении серосодержащих аминокислот пищевых белков, при гидролизе АТФ. Водород генерируется в реакциях дыхательной цепи и при окислении никотиновых нуклеотидов. Ежедневно этими механизмами продуцируется около 60 ммоль водородных ионов. Если бы это количество растворялось во внеклеточной жидкости (≈ 14 литров), концентрация $[H^+]$ могла составлять 4 ммоль/л или в 100 000 раз превышать нормальную кислотность. Этого в норме не происходит, так как существуют **физико-химические** (буферные системы) и **физиологические** (удаление водородных ионов почками и легкими) механизмы поддержания КОС.

Кислые анионы образуются из различных источников (табл. 16).

Таблица 16

Кислоты, продуцируемые в организме человека

Кислота	Источник	Судьба	Ежедневная продукция (ммоль)
Диоксид углерода (угольная кислота)	Клеточное дыхание	Экскреция легкими	20000
Органические кислоты Молочная кислота	Анаэробный гликолиз	Глюконеогенез	1000
Кетоновые тела	Окисление жирных кислот	Окисление в тканях	
Минеральные кислоты Серная кислота	Серосодержащие аминокислоты	Почечная экскреция	70
Фосфорная кислота	Органические фосфорсодержащие соединения		

CO_2 — это основной продукт окисления субстратов при утилизации углеводов и жиров. Хотя CO_2 не является кислотой, при растворении этого вещества в воде образуется угольная кислота, количество которой достаточно существенно и составляет 12000—20000 ммоль/сут. В связи с этим накопление CO_2 может снижать pH в организме. Однако продукция CO_2 и его экскреция легкими в норме сбалансированы. Так как CO_2 экскретируется легкими, он может рассматриваться как летучая кислота.

Нелетучие кислоты делятся на две группы: **органические и неорганические**. Органические кислоты, главным образом молочная кислота (лактат) и кетоновые тела, образуются при метаболизме углеводов и жиров.

Лактат постоянно образуется при анаэробном метаболизме глюкозы, в частности в эритроцитах и скелетных мышцах. Продукция лактата скелетными мышцами возрастает при интенсивных нагрузках. При гликолизе в эритроцитах лактат продуцируется непрерывно, так как эти клетки лишены митохондрий и не содержат ферментов аэробного окисления пировиноградной кислоты. В норме образуются значительные количества лактата, но они, в основном в печени, превращаются в глюкозу. Концентрация лактата в плазме в норме колеблется около 1 ммоль/л и может повышаться при усиленной его продукции или нарушениях метаболизма. Кислые кетоновые тела, ацетат и β -гидроксibuтират, образуются при метаболизме жирных кислот в печени и утилизируются как альтернативный глюкозе источник энергии. Уровни кетоновых тел в крови составляют в норме менее 1 ммоль/л. Однако при длительном голодании продукция кетоновых тел возрастает, и их уровни могут повышаться до 3 ммоль/л. При диабетическом кетоацидозе уровни кетоновых тел могут достигать очень высоких цифр (10 ммоль/л).

Так как органические кислоты полностью метаболизируются в нормальных условиях, то только незначительное их количество подлежит экскреции.

Неорганические кислоты образуются из двух основных источников: серосодержащих аминокислот и фосфорсодержащих органических соединений. Окисление сульфгидрильных групп цистеина и метионина приводит к образованию серной кислоты, тогда как гидролиз фосфоэфиров приводит к образованию фосфорной кислоты. Около 40—80 ммоль этих сильных кислот образуется ежедневно, но они эффективно нейтрализуются буферными системами. Неорганические кислотные анионы экскретируются из организма почками.

Продукция кислот

- Три типа кислот — CO_2 (угольная кислота), органические кислоты и неорганические кислоты — образуются при метаболизме.
- CO_2 экскретируется легкими.

- Органические кислоты (кетоны, лактат) в норме утилизируются организмом.
- Неорганические кислоты экскретируются почками.

Буферные системы организма

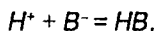
Кислоты — это вещества, которые являются донорами водородных ионов: они увеличивают концентрацию H^+ , снижают pH, в то время как основания являются акцепторами протонов. Основания снижают концентрацию H^+ и повышают значения pH.

Сильные кислоты, такие, как соляная, серная, полностью диссоциируют в сильных кислых растворах, слабые кислоты диссоциируют в кислых растворах только частично. Подобные определения приняты и для сильных и слабых оснований. Относительная сила кислот и оснований отражается количественно их **константами диссоциации**, отражающими способность веществ к ионизации:

$$K = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

Буферы — это вещества, препятствующие изменениям pH, возникающим при добавлении в раствор сильных кислот или оснований. Буферы не удаляют водородные ионы из организма, они просто по аналогии с губкой, всасывающей воду, связывают избыток водородных ионов.

Буферы представляют собой растворы слабых кислот и оснований, которые находятся в диссоциированной и недиссоциированной формах. Основание представляет собой соль слабой кислоты, образованную сильным основанием (сопряженная кислотнo-основная пара). Общее равновесное уравнение буферной системы выглядит следующим образом:



где HB — недиссоциированная слабая кислота,

B^- — основание, взаимодействующее с H^+ .

Если сильная кислота, то есть более диссоциированное соединение, вносится в этот раствор, изменения концентрации H^+ минимизируются, так как по закону действующих масс равновесная реакция будет сдвигаться вправо. Уравнение Хендерсона-Хассельбаха часто используется для определения изменений pH при добавлении к буферной системе кислоты или основания:

$$pH = pK + \log \frac{[B^-]}{[HB]},$$

где pK — константа диссоциации.

Эффективность буферной системы по ограничению сдвигов pH выше, если количество свободного основания равно количеству недиссоциированной кислоты; pH равно pK, если эти концентрации эквивалентны. Емкость буфера по ограничению изменений pH также определяется концентрациями его составляющих.

Существуют четыре основные буферные системы во внеклеточной и внутриклеточной жидкости (табл. 17):

- бикарбонатная;
- белковая;
- гемоглобиновая;
- фосфатная.

Таблица 17

Буферные системы организма

Буфер ⁻ (основание)	→ Н · Буфер (кислота)
$H^+ + HCO_3^-$	$\rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$
$H^+ + HPO_4^{2-}$	$\rightarrow H_2PO_4^-$
$H^+ + Hb$	$\rightarrow H \cdot Hb$
$H^+ + \text{Белок}^-$	$\rightarrow H \cdot \text{Белок}$

Буферные системы крови, вне- и внутриклеточной жидкости

Главными буферами внеклеточной жидкости является бикарбонатный и гемоглобиновый, в то время как белки и фосфаты — это основные внутриклеточные буферы.

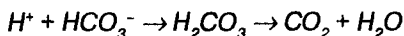
Бикарбонатный буфер является основным и наиболее лабильным внеклеточным буфером.

Он состоит из угольной кислоты и бикарбоната (гидрокарбоната) натрия; константой, характеризующей буфер соотношение концентраций кислоты и ее кислой соли:

$$[H] = K \frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$$

В норме это соотношение составляет 1/20 при константе ассоциации бикарбонатного буфера — 6,1. Внеклеточная буферная система угольной кислоты и гидрокарбоната натрия нейтрализует примерно 40% всех высвобождаемых ионов водорода.

Эта буферная система уникальна тем, что H_2CO_3 может диссоциировать на H_2O воду и CO_2 :



В то время как другие буферы быстро становятся неэффективными в результате связывания водородных ионов и анионов слабой кислоты, бикарбонатные системы поддерживают работоспособность в

связи с удалением H_2CO_3 в виде CO_2 . Лимитирующим параметром эффективности бикарбонатной системы является, по сути дела, начальная концентрация бикарбоната. Только при полном использовании бикарбоната система не проявляет буферную способность.

КОС пациентов определяется исследованием бикарбонатной системы плазмы.

Связывание H^+ с бикарбонатом происходит довольно быстро, но расщепление H_2CO_3 до CO_2 и H_2O происходит относительно медленно. Реакция ускоряется ферментом **карбоангидразой**, который в основном присутствует там, где эта реакция имеет место, в эритроцитах и в почках. Образованный CO_2 удаляется легкими, а вода смешивается с водным пулом организма.

Уравнение Хендерсона-Хассельбаха для данного буфера в норме выглядит как функциональная взаимосвязь концентрации протонов во внеклеточной жидкости, содержания в ней бикарбонат-аниона и концентрации H_2CO_3 , характеризующейся парциальным давлением углекислого газа артериальной крови:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Концентрация CO_2 , растворенного в крови в 800 раз выше, чем концентрация HCO_3^- (диссоциированной формы угольной кислоты), поэтому принято считать, что в норме количество H^+ прямо пропорционально зависит от парциального давления CO_2 :

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha} \times \text{PCO}_2,$$

где α — константа растворимости CO_2 в воде (0,03), а $\text{PCO}_2 = 40$ мм рт. ст.

Заменяя члены уравнения на реальные показатели, характерные для здоровых людей, и зная, что концентрация бикарбоната в плазме крови довольно велика и составляет 23,9 ммоль/л, получаем соотношение, объясняющее почему нормальный уровень pH внеклеточной жидкости составляет 7,4:

$$\text{pH} = 6,1 + \log [23,9 : 1,2] = 7,4$$

Гемоглиновый буфер играет важную роль в регуляции концентрации H^+ . Его буферная емкость определяется наличием полярных групп в аминокислотных остатках гемоглобина. Гемоглобин является более важным буфером по сравнению с другими белками, что определяется тремя причинами:

- относительно высокой молярной концентрацией гемоглобина;
- относительно высокой концентрацией в гемоглобине гистидина, рК которого (~7) близко к значению pH крови;
- ролью гемоглобина в транспорте газов крови.

Белковый буфер. Белки, отличные от гемоглобина, представляют собой относительно слабый буфер во внеклеточной жидкости, но в связи с высокой концентрацией белков внутри клеток эта буферная система важна в нейтрализации внутриклеточных сдвигов pH.

Фосфатная буферная пара (HPO_4^{2-} и H_2PO_4^-) во внеклеточной жидкости представлена в низких концентрациях, но является важной буферной системой мочи.

Буферные системы организма

- Буферы ограничивают изменения pH, вызываемые внесением сильной кислоты или основания.
- Основные буферы внеклеточной жидкости — бикарбонатный и гемоглобиновый.
- Основные буферы внутриклеточной жидкости — белковый и фосфатный.

Физиологические механизмы контроля кисотно-основного состояния

Транспорт газов крови и КОС

Транспорт кислорода

Физико-химические особенности кислорода определяют его незначительную растворимость в крови. Только незначительная часть O_2 (2%) находится в крови в растворенном виде, и это количество прямо пропорционально парциальному давлению кислорода в артериальной крови — PO_2 . Артериальное PO_2 также влияет на количество кислорода, связанного с гемоглобином, то есть на уровень оксигемоглобина (рис. 41).

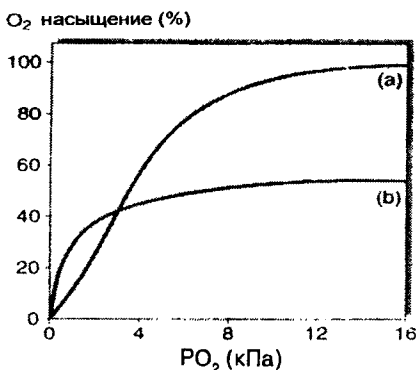


Рис. 41. Кривая диссоциации — зависимость между PO_2 и уровнем оксигемоглобина

- a) Нормальная кривая диссоциации кислород-гемоглобин
- b) Эффект присутствия 50% CO

Общее содержание кислорода крови представляет собой сумму растворенного кислорода и кислорода, связанного с гемоглобином. Измерения насыщения крови кислородом, определение доли оксигемоглобина по отношению к общему гемоглобину могут использоваться для характеристики способности крови доставлять кислород к тканям. Факторы, влияющие на доставку кислорода к тканям, представлены в таблице 18.

Таблица 18

Факторы, влияющие на доставку кислорода к тканям

Содержание кислорода в крови • PO_2 • Уровень гемоглобина • Функциональная способность гемоглобина
Кровоток • Сердечный выброс • Периферическая перфузия

При высоких значениях артериального PO_2 (свыше 10 кПа) гемоглобин крови полностью насыщается кислородом, и измерения насыщения гемоглобина кислородом в таких случаях обычно не проводятся. По крайней мере в практике интенсивной терапии измерения насыщения гемоглобина кислородом не очень широко распространены. Однако у пациентов с анемией или недостаточностью функции гемоглобина измерения PO_2 , насыщения гемоглобина кислородом и определение уровня гемоглобина могут иметь важное диагностическое значение. Например, у пациентов, адаптированных к СО в результате курения, измеряемое PO_2 может давать ошибочное представление о количестве O_2 , переносимого кровью. PO_2 может находиться в пределах нормы, но насыщение крови кислородом будет значительно сниженным, так как СО связывается с гемоглобином с большей аффинностью, чем кислород (см.рис. 41). У курильщиков доля карбоксигемоглобина может составлять до 10% от уровня общего гемоглобина, что снижает количество кислорода, доставляемого в ткани.

Если метаболические нужды превышают обеспеченность тканей кислородом, клетки переключаются на анаэробный гликолиз для продукции АТФ и молочной кислоты. Поэтому измерения концентрации молочной кислоты могут служить дополнительным показателем адекватности тканевой оксигенации.

Дыхательная недостаточность

Рисунок 42 показывает как парциальное давление O_2 и CO_2 изменяются при перемещении крови от легких к тканям и от тканей к легким.

Механический процесс перемещения воздуха в дыхательный тракт и из него называется **вентиляцией**. CO_2 диффундирует через альве-

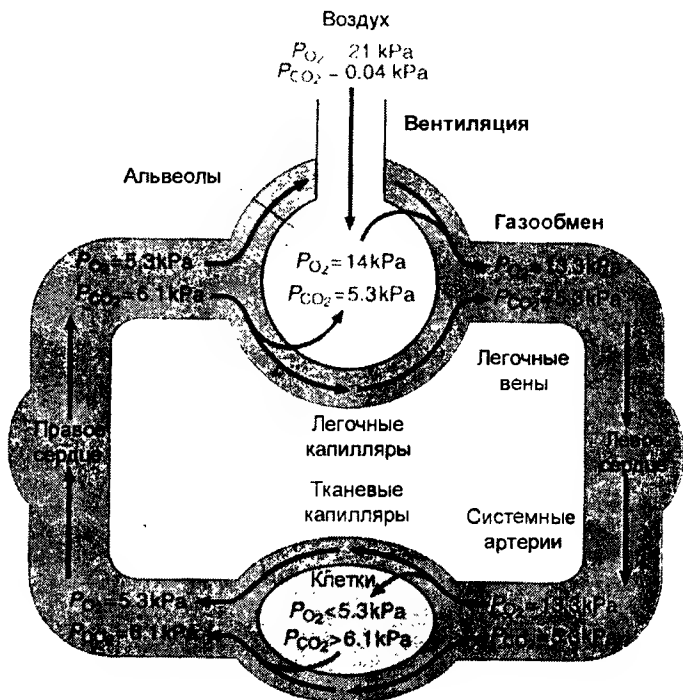


Рис. 42. Нормальные уровни газов крови поддерживаются вентиляцией и газообменом

олярные мембраны более эффективно, чем кислород. PCO_2 артериальной крови идентично PCO_2 в альвеоле, поэтому артериальное PCO_2 является мерой альвеолярной вентиляции. Если вентиляция недостаточна, альвеолярное PO_2 снижается, а альвеолярное PCO_2 растет, что находит отражение в показателях артериальной крови. Основные химические стимуляторы вентиляции приведены в таблице 19.

Таблица 19

Химические стимуляторы вентиляции

- **CO_2 :** увеличение CO_2 наиболее важный стимул
- **$[H^+]$:** рост концентрации водородных ионов стимулирует вентиляцию; при респираторных заболеваниях $[H^+]$ и PCO_2 растут параллельно
- **O_2 :** сниженное PO_2 увеличивает вентиляцию, но значение этого фактора менее существенно до тех пор, пока PO_2 не снижается ниже 8 кПа

Для выявления нарушений газообмена иногда используется расчет альвеолярно-артериального градиента PO_2 (рис. 43).

$$1. \text{ Альвеолярное } PO_2 = \text{Вдыхаемое } PO_2 - \frac{\text{Альвеолярное } PCO_2}{RQ}$$

RQ — респираторный коэффициент или соотношение CO_2 и O_2 обмена между альвеолами и капиллярами

2. Артериальное PO_2 измеряется непосредственно

3. При нормальном дыхании субъекта на уровне моря

$$\text{Альвеолярное } PO_2 = 20 - \frac{5 \cdot 3}{0,8} = 13,4$$

4. Нормальный альвеолярно-артериальный градиент $PO_2 = 13,4 - 11,5 \approx 2 \text{ кПа}$

Увеличенный уровень свидетельствует о нарушенном газообмене

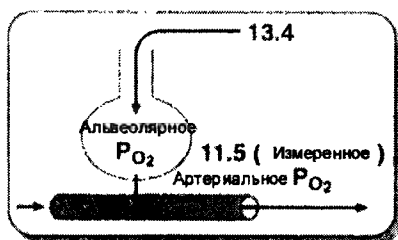


Рис. 43. Расчет альвеолярно-артериального градиента PO_2

Низкий уровень артериального PO_2 называется **гипоксией** и свидетельствует о дыхательной недостаточности. Состояние, при котором уровень PO_2 у пациентов в состоянии покоя составляет менее 8,0 кПа, называется **дыхательной недостаточностью**. Гипоксия с накоплением CO_2 называется **дыхательной недостаточностью 2-го типа**. Гипоксия без накопления CO_2 — это **дыхательная недостаточность 1-го типа**, но эти биохимические определения не дают полного представления о патофизиологии респираторных заболеваний.

К гипоксии без повышения PCO_2 (1-й тип дыхательной недостаточности) приводят два процесса:

- нарушенная диффузия;
- вентилиционно-перфузионный дисбаланс.

Нарушенная диффузия наблюдается при наличии жидкостей, например при отеке легких, истончении альвеолярных стенок при легочном фиброзе. При этом угнетается диффузия кислорода, тогда как CO_2 диффундирует лучше. Это состояние сопровождается более низким уровнем PO_2 по сравнению с PCO_2 , значения которого находятся в пределах нормы.

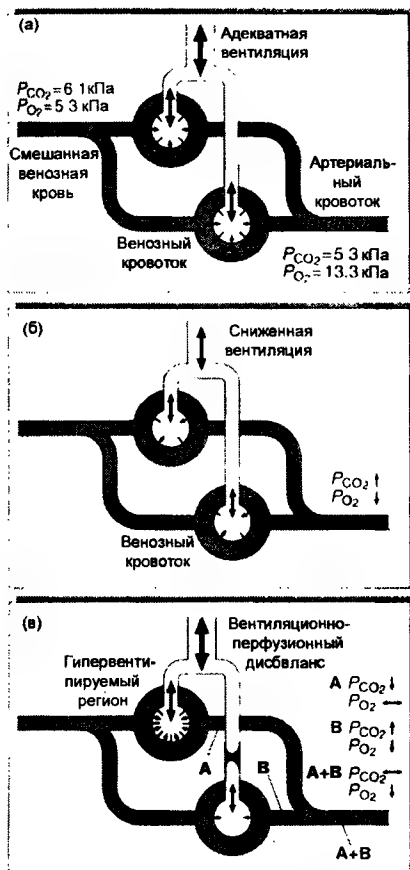


Рис. 44. Газы крови при нормальном обмене (а), гиповентиляции (б) и при вентиляционно-перфузионном дисбалансе (в)

экспозиции со вдыхаемыми газами в вентилирующих альвеолах, является ярким примером вентиляционно-перфузионного дисбаланса. Это «шунтирование справа налево» происходит при цианотических врожденных заболеваниях сердца. В то же время для таких пациентов характерна частично нормальная альвеолярная функция и гипервентиляция, которые могут предотвращать повышение PCO_2 .

Гипоксия с повышением PCO_2 (тип 2 респираторной недостаточности) характеризуется сниженной вентиляцией и нарушенным газообменом. Такое состояние может наблюдаться у пациентов с бронхопневмонией или хроническими бронхитами.

Вентиляционно-перфузионный дисбаланс может быть причиной гипоксии у пациентов с определенными заболеваниями. У пациентов с долевой пневмонией определенная часть крови, омывающей легкие, не находится в контакте с функциональными альвеолами. При этом в крови накапливается CO_2 , кровь не оксигенируется. В крови, омывающей другие отделы легких, газообмен происходит нормально. Артериальная кровь у таких пациентов представляет собой смесь крови из двух указанных регионов. При таких состояниях увеличенное PCO_2 артериальной крови стимулирует вентиляцию и приводит к напряженной работе функционирующих альвеол по восстановлению нормального уровня PCO_2 .

Результаты измерения газов крови будут демонстрировать нормальное или даже пониженное PCO_2 как результат гипервентиляции (рис. 44).

Но усиленная вентиляция не может существенно увеличивать альвеолярное PO_2 . Артериальная кровь всегда будет иметь низкий уровень PO_2 , так как в ее состав входит кровь с очень низким PO_2 из нефункционирующих регионов легких.

Кровь, проходящая из правой половины сердца непосредственно в артериальный кровоток без

Газообмен в периферических тканях

Эритроциты снабжают периферические ткани кислородом и играют ключевую роль в метаболизме CO_2 . CO_2 , образованный в клетках, диффундирует во внеклеточную жидкость, повышая PCO_2 . Далее CO_2 поступает в эритроциты, где фермент карбоангидраза осуществляет гидратацию CO_2 и его диссоциацию на H^+ и HCO_3^- (рис. 45).

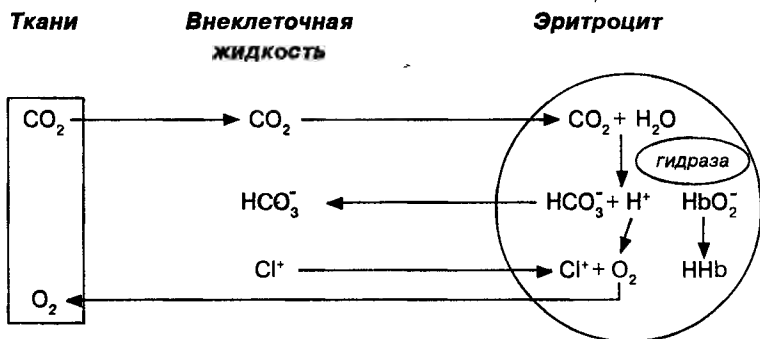


Рис. 45. Перенос O_2 и CO_2 между периферическими клетками и эритроцитами

Так как парциальное давление кислорода (PO_2) в артериальной крови относительно низкое, кислород диссоциирует из гемоглобина и входит в ткани. Деоксигемоглобин связывает H^+ , что приводит к дальнейшему высвобождению кислорода. Бикарбонат диффундирует из эритроцитов во внеклеточную жидкость и заменяется в эритроцитах хлоридами внеклеточной жидкости для поддержания электрохимического баланса (**сдвиг хлоридов**). Так поддерживается соотношение $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ во внеклеточной жидкости. Небольшое количество CO_2 непосредственно связывается с азотными группами гемоглобина, образуя карбаминогруппы.

Газообмен в легких

Процесс транспорта газов в легких осуществляется в противоположном направлении (рис. 46).

PCO_2 в легких низкое, и поэтому CO_2 диффундирует из внеклеточной жидкости в альвеолы, создавая концентрационный градиент между плазмой и эритроцитами. CO_2 диффундирует из эритроцитов, обращая карбоангидразную реакцию и удаляя H^+ из гемоглобина. CO_2 также высвобождается из карбаминовых групп. Бикарбонат диффундирует по градиенту концентраций в эритроциты, а хлориды возвращаются во внеклеточную жидкость. Значение PO_2 в альвеолах сравнительно выше, чем в венозной крови, поэтому кислород диффундирует в эритроциты, оксигенируя гемоглобин.

Скорость альвеолярной экскреции CO_2 и оксигенирования гемоглобина зависит от частоты дыхания, контролируемой дыхательным

центром. Этот центр расположен в гипоталамусе и содержит рецепторы, чувствительные к повышению CO_2 и концентрации H^+ .

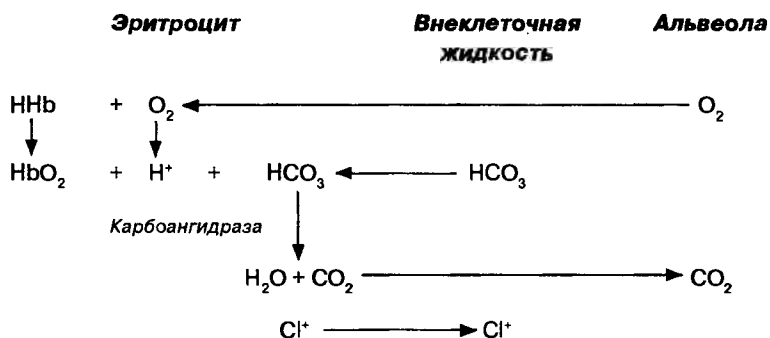


Рис. 46. Перенос O_2 и CO_2 между эритроцитами и альвеолярным воздухом

Частота дыхания увеличивается при повышении PCO_2 или снижении pH. В аорте и каротидных синусах имеются хеморецепторы, реагирующие на изменения в напряжении кислорода.

Функция почек и КОС

Почки обладают важной ролью в поддержании КОС. Эта роль состоит в реабсорбции и регенерации бикарбонатов, экскреции водородных ионов и кислотных анионов.

Реабсорбция и регенерация бикарбонатов в почках

Ежедневно клубочками фильтруется 4000 ммоль бикарбонатов, большая часть которых реабсорбируется проксимальными канальцами (рис. 47).

Проксимальные тубулярные клетки непроницаемы для бикарбоната, поэтому реабсорбция осуществляется превращением бикарбоната в CO_2 ; этот процесс требует секреции водородных ионов. CO_2 , образующийся во время клеточного метаболизма, гидратируется с помощью карбоангидразы. Образовавшиеся H^+ -ионы секретируются и связываются с бикарбонатом в просвете канальцев; бикарбонат далее превращается карбоангидразой, локализованной в терминальных щетинках тубулярных клеток. Образовавшийся CO_2 входит в клетки канальцев из просвета и участвует в процессе образования бикарбоната, который диффундирует во внеклеточную жидкость. Электрохимический баланс поддерживается одновременной реабсорбцией натрия. В норме бикарбонат из фильтрата реабсорбируется полностью, хотя канальцевая реабсорбционная емкость может быть ограничена,

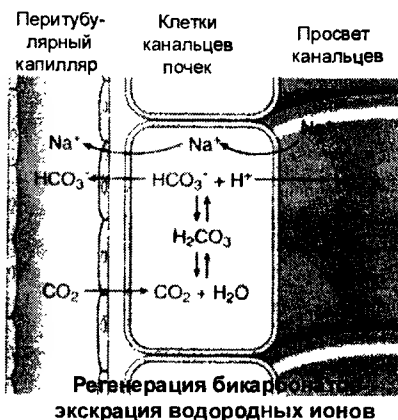
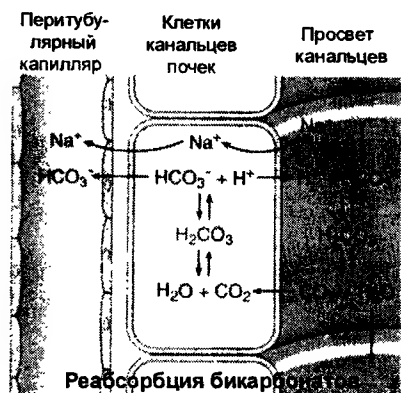


Рис. 47. Реабсорбция и регенерация бикарбонатов в почечных канальцах

Процессы связаны с экскрецией H^+ . H^+ активно секретируется в мочу, тогда как CO_2 диффундирует по градиенту концентрации.

водородные ионы подвергаются буферению фосфатами в просветной канальцевой жидкости. С помощью фосфатного буфера связываются около 30 ммоль H^+ ежедневно.

Аммиак мочи. Около 40 ммоль H^+ экскретируется ежедневно в виде аммонийных ионов. Аммонийные ионы образуются в клетках дистальных канальцев из глутамина; они не могут, в отличие от аммиака, диффундировать из тубулярных клеток в просвет канальцев.

если концентрация бикарбонатов в плазме превышает 28 ммоль/л. При этих условиях бикарбонат будет появляться в моче.

При полной реабсорбции бикарбонатов из гломерулярного фильтрата потребность организма в этом веществе может покрываться за счет процесса **регенерации бикарбонатов**. Источником CO_2 при регенерации являются перитубулярные капилляры. Механизмы реабсорбции и регенерации бикарбонатов очень похожи, поэтому их иногда путают.

Экскреция водородных ионов

Экскреция водородных ионов требует наличия буфера в тубулярной жидкости. Акцепторами водородных ионов являются системы фосфатного буфера и аммиака мочи (рис. 48).

Фосфатный буфер. Концентрация фосфатов в просвете канальцев возрастает по направлению к дистальным отделам, так как основной процесс реабсорбции воды происходит в проксимальных отделах. Клеточный CO_2 гидратируется в клетках дистальных канальцев механизмом, подобным тому, как это происходит в проксимальных канальцах (фермент — карбоангидраза). Водородные ионы экскретируются в обмен на ионы натрия; образуется бикарбонат, диффундирующий во внеклеточную жидкость. Секретируемые

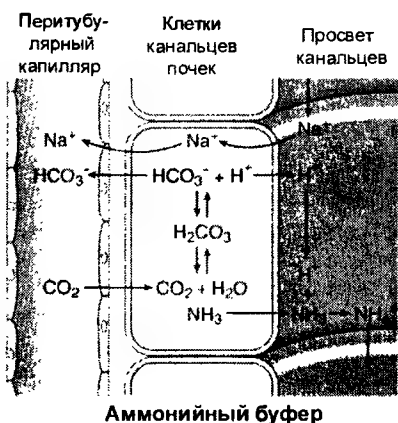
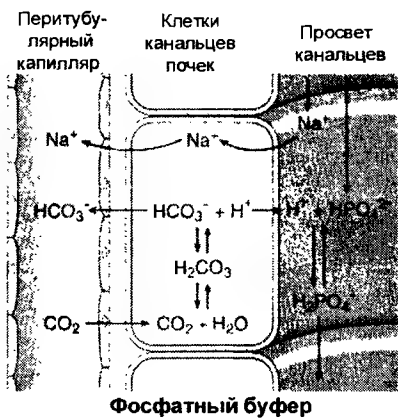


Рис. 48. Связывание ионов водорода в моче

Основные акцепторы H^+ — фосфаты и аммиак.

Желудочно-кишечный тракт и КОС

Желудок. Желудком секретируется соляная кислота, и в нормальных условиях желудочный секрет не утрачивается организмом. Кроме секреции H^+ слизистая желудка генерирует бикарбонаты, которые диффундируют во внеклеточную жидкость. Нарушения КОС развиваются, если секреты желудка утрачиваются при рвоте или аспирации.

Тонкий кишечник. Ферменты тонкого кишечника для оптимального уровня активности нуждаются в pH, составляющем около 6,5. Следовательно, кислый желудочный секрет должен быть нейтра-

Аммонийные ионы находятся в равновесии с аммиаком, диффундирующим в просвет канальцев. Аммиак соединяется с H^+ с образованием аммонийных солей, которые не обладают способностью проникать обратно в клетки канальцев. Итогом этого процесса является выведение H^+ в просвет канальцев.

Экскреция аммиака в мочу увеличивается при системном ацидозе, достигая 10-кратного превышения нормальных уровней экскреции (это наблюдается при таких состояниях, как диабетический кетоацидоз).

Экскреция кислотных анионов

При адекватной скорости гломерулярной фильтрации сульфатные и фосфатные анионы удаляются из плазмы и экскретируются в мочу.

Роль почек в гомеостазе H^+ :

- Реабсорбция бикарбонатов из гломерулярного филтратата.
- Экскреция H^+ и регенерация бикарбонатов.
- Экскреция кислотных анионов — фосфатов и сульфатов.

лизован, что достигается секрецией поджелудочной железой бикарбонатов. Утрата секретов тонкого кишечника может приводить к нарушениям КОС.

НАРУШЕНИЯ КОС

Как отмечалось ранее, изменения кислотно-основного состояния у пациентов могут быть оценены измерением компонентов бикарбонатной буферной системы крови.

«**Метаболические**» нарушения КОС прямо приводят к изменению концентрации бикарбонатов. Примерами могут быть сахарный диабет, при котором изменения промежуточного метаболизма в отсутствие инсулина вызывают образование водородных ионов при ионизации ацетоуксусной и β -гидроксимасляной кислот. Причиной метаболических нарушений КОС может также быть потеря бикарбонатов из внеклеточной жидкости, например из дуоденальной фистулы.

«**Респираторные**» нарушения КОС влияют непосредственно на PCO_2 . Нарушенная респираторная функция вызывает повышение CO_2 в крови, тогда как гипервентиляция может приводить к снижению PCO_2 , что является менее частым состоянием.

Компенсация

Простые химические зависимости между компонентами бикарбонатной буферной системы осложняются наличием физиологических механизмов, функцией которых является приведение концентрации $[\text{H}^+]$ к норме. При дисфункции легких организм пытается увеличить выведение водородных ионов через почки. Это явление известно как **почечная компенсация первичных респираторных нарушений**. Эффекты почечной компенсации развиваются довольно медленно.

При метаболических нарушениях возможна легочная компенсация. Это явление известно как **респираторная компенсация первичных метаболических нарушений**. Респираторная компенсация отличается быстрым развитием.

При полной компенсации концентрация H^+ возвращается к нормальным значениям, хотя PCO_2 и $[\text{HCO}_3^-]$ могут оставаться повышенными. Такие нарушения КОС называются «**полностью компенсированными**».

Компенсация часто бывает **частичной**. При этом концентрация H^+ отличается от нормальных значений.

Актуальная концентрация водородных ионов крови является результатом соотношения тяжести первичных нарушений и уровня компенсации этих нарушений.

Терминология

Ацидоз и алкалоз — это клинические термины, которыми определяют первичные нарушения кислотно-основного состояния орга-

низма. Эти термины применимы и к тем состояниям, когда концентрация водородных ионов ($[H^+]$), находится в пределах нормы, то есть когда нарушения полностью компенсированы.

Различают следующие нарушения КОС:

- **Метаболический ацидоз.** Первичное нарушение состоит в снижении концентрации бикарбонатов.
- **Метаболический алкалоз.** Первичное нарушение состоит в увеличении уровня бикарбонатов.
- **Респираторный ацидоз.** Первичное нарушение связано с увеличением PCO_2 .
- **Респираторный алкалоз.** Первичное нарушение связано со снижением PCO_2 .

Кислотно-основное состояние: основные понятия

- Оценка КОС осуществляется измерением $[H^+]$, $[HCO_3^-]$ и PCO_2 — компонентов бикарбонатной буферной системы плазмы.
- Введение ионов водорода, удаление бикарбонатов, повышение PCO_2 в системе приводят к одинаковому эффекту — увеличению $[H^+]$.
- Удаление ионов водорода, введение бикарбонатов, снижение PCO_2 в системе приводят к снижению $[H^+]$.
- Первичные нарушения в продукции или экскреции ионов водорода отражаются на $[HCO_3^-]$. Такие нарушения называются «метаболическими» нарушениями КОС.
- Первичные нарушения в экскреции CO_2 находят отражение в показателе PCO_2 и носят название «респираторных» нарушений КОС.
- Организм обладает физиологическими механизмами, направленными на поддержание концентрации ионов водорода в нормальных пределах. Эти механизмы составляют основу «компенсации» нарушений КОС.
- Определяемая концентрация водородных ионов при нарушениях КОС отражает соотношение между первичными нарушениями и уровнем их компенсации.

Метаболические нарушения КОС

Метаболические нарушения КОС отражаются в изменениях концентрации бикарбонатов во внеклеточной жидкости, что обычно происходит в связи с гиперпродукцией или утратой водородных ионов.

Прямая потеря или увеличение уровня бикарбонатов также будут приводить к метаболическим нарушениям КОС. Первичные метаболические нарушения КОС диагностируются исследованием концентрации бикарбонатов (рис. 49).

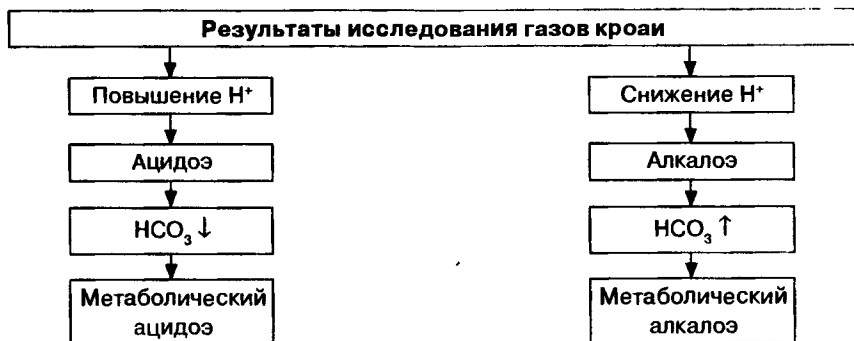


Рис. 49. Определение первичных метаболических нарушений КОС измерением концентрации HCO_3^-

Респираторная компенсация происходит достаточно быстро, поэтому у пациентов с метаболическими нарушениями КОС обычно обнаруживаются изменения PCO_2 крови, развивающиеся вследствие гипер- или гиповентиляции (рис. 50).

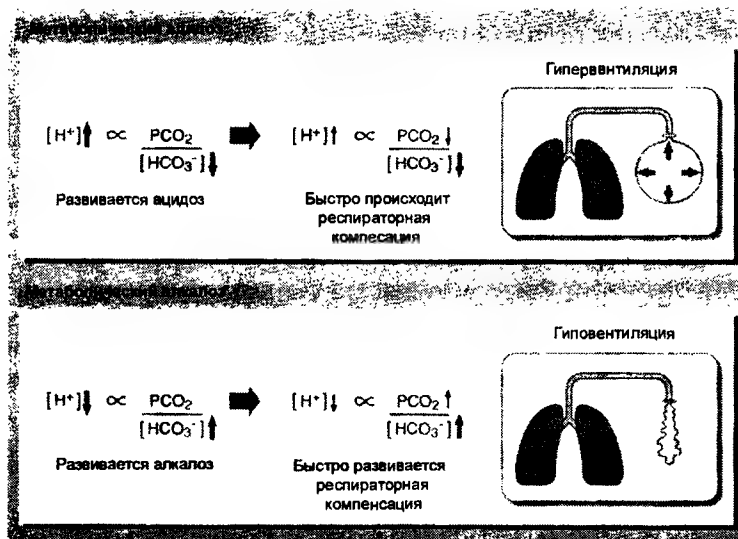


Рис. 50. Компенсация первичных метаболических нарушений

Метаболический ацидоз

В основе метаболического ацидоза лежит снижение концентрации бикарбонатов во внеклеточной жидкости. Основные причины метаболического ацидоза показаны на рис. 51.



Рис. 51. Причины метаболического ацидоза и алкалоза

Основными причинами метаболического ацидоза являются:

- увеличенная продукция водородных ионов;
- введение водородных ионов или медикаментов, метаболизирующихся в кислоты;
- нарушенная экскреция водородных ионов почками;
- потеря бикарбонатов из ЖКТ или с мочой.

Анионный интервал

Причину метаболического ацидоза почти всегда можно установить на основании истории болезни пациента, но иногда существенную помощь могут оказать данные об анионном интервале.

Этот расчетный показатель определяется, исходя из сопоставления уровней измеренных сывороточных электролитов. Он равен разнице между суммой двух основных катионов, натрия и калия, и суммой двух основных анионов, хлоридов и бикарбонатов.

Анионный интервал — это биохимический показатель, помогающий в установлении причин нарушений КОС. Он не является физиологической реальностью.

На практике, в связи с очень небольшой концентрацией, калий исключают из формулы расчета анионного интервала:

$$\text{Анионный интервал} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

У здоровых лиц этот показатель находится в пределах 6—18 ммоль/л. Когда концентрация бикарбонатов растет или падает, другие ионы должны занимать их место для поддержания электрохимической нейтральности. Если хлориды замещают бикарбонаты, анионный интервал не изменяется.

Однако уровень анионного интервала возрастает при метаболических нарушениях, сопровождающихся накоплением таких кислот,

как серная, молочная или ацетоуксусная. То же наблюдается при введении в организм салицилата.

Причины метаболического ацидоза

Метаболический ацидоз с повышенным анионным интервалом наблюдается при следующих состояниях:

- **Заболевания почек.** Накапливаются ионы водорода вместе с такими анионами, как сульфаты и фосфаты.
- **Диабетический кетоацидоз.** Нарушенный метаболизм жирных кислот, как следствие недостаточности инсулина, вызывает эндогенную продукцию ацетоуксусной и β -гидроксимасляной кислот.
- **Лактатный ацидоз.** Это состояние является следствием многих причин, особенно тканевой аноксии. При острых гипоксических состояниях, таких как респираторная недостаточность или сердечный приступ, ацидоз развивается в течение нескольких минут и является жизненно опасным. Лактоацидоз может также вызываться заболеваниями почек. Если имеются подозрения на лактоацидоз, могут проводиться измерения концентрации лактата в плазме.
- **Определенные случаи передозировки или отравления.** Механизмы, лежащие в основе всех этих случаев, заключаются в продукции кислых метаболитов. Например, при передозировке салицилатов увеличивается уровень молочной кислоты, при отравлении метанолом накапливается формиат, а отравление этиленгликолем сопровождается накоплением оксалатов.

Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом иногда определяют как «гиперхлоремический ацидоз», так как снижение концентрации HCO_3^- уравнивается увеличением концентрации Cl^- .

Это наблюдается при:

- **хронической диарее или кишечной фистуле:** происходит потеря жидкостей, содержащих бикарбонаты;
- **ренальном тубулярном ацидозе:** клетки почечных канальцев не способны эффективно экскретировать водородные ионы, и бикарбонаты теряются с мочой.

Клинические симптомы ацидоза

Компенсаторным ответом на метаболический ацидоз является гипервентиляция, так как увеличение $[\text{H}^+]$ действует как сильный стимулятор дыхательного центра. Глубина, скорость и ритм дыхания у пациентов — по типу Кулсмауля. Гипервентиляция является быстрым физиологическим ответом на ацидоз.

Увеличение $[\text{H}^+]$ также приводит к увеличению нейромышечной возбудимости, что, в частности, проявляется сердечными аритмиями. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы напо-

минают по клинической картине гиперкалиемию, часто сопровождающую ацидоз.

Нарушения со стороны центральной нервной системы проявляются угнетением сознания. Усугубление этих нарушений может приводить к коме и гибели.

Метаболический алкалоз

Причины метаболического алкалоза показаны на рис. 51. Это состояние может развиваться в результате:

- **потери водородных ионов с желудочным содержимым во время рвоты.** Это часто наблюдается при пилоростенозе, предотвращающем параллельную потерю богатого бикарбонатами секрета поджелудочной железы.
- **введения абсорбируемых щелочей, например бикарбоната натрия.** Очень большие дозы, введенные в организм, могут вызвать метаболический алкалоз.
- **дефицита калия.** При значительных потерях калия, частом следствии терапии диуретиками, водородные ионы накапливаются внутри клеток, замещая утраченные ионы калия. В почечных канальцах большее количество водородных ионов, в сравнении с ионами калия, обмениваются на реабсорбируемый натрий. Поэтому, несмотря на имеющийся алкалоз, пациенты выделяют кислую мочу, и это состояние часто называют «парадоксальным», так как при других причинах метаболического алкалоза концентрация $[H^+]$ в моче обычно снижается.

Клинические симптомы алкалоза

Клинические симптомы алкалоза включают гиповентиляцию, нарушение сознания. Мышечные судороги, тетания, парестезии могут быть следствием снижения уровня несвязанного кальция плазмы, что наблюдается при алкалозе.

Метаболические нарушения КОС

- При метаболическом ацидозе концентрация водородных ионов в крови может быть нормальной или повышенной, но $[HCO_3^-]$ всегда низкая. При компенсированных состояниях PCO_2 понижено.
- Наиболее частыми причинами метаболического ацидоза являются заболевания почек, диабетический кетоацидоз и лактоацидоз.
- Расчет анионного интервала может быть полезным в определении причин метаболического ацидоза.
- При метаболическом алкалозе концентрация водородных ионов $[H^+]$ снижена, а уровень бикарбонатов $[HCO_3^-]$ всегда повышен. Респираторная компенсация приводит к повышению PCO_2 .
- Частой причиной метаболического алкалоза является длительная рвота.

Респираторные и смешанные нарушения КОС

В основе респираторных нарушений КОС лежат изменения PCO_2 артериальной крови (рис. 52). Респираторные нарушения связаны с изменениями количества воздуха, поступающего или выводимого из легких (вентиляция), или способности газов диффундировать через альвеолярную мембрану (газообмен). В обоих случаях наблюдаются изменения PCO_2 и концентрации H_2CO_3 .

Может показаться удивительным, что H_2CO_3 способна вызывать ацидоз, так как угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . Однако эффект дополнения одного водородного иона к концентрации 40 нмоль/л более существенен, чем дополнение одной молекулы бикарбоната к концентрации 26 ммоль/л.

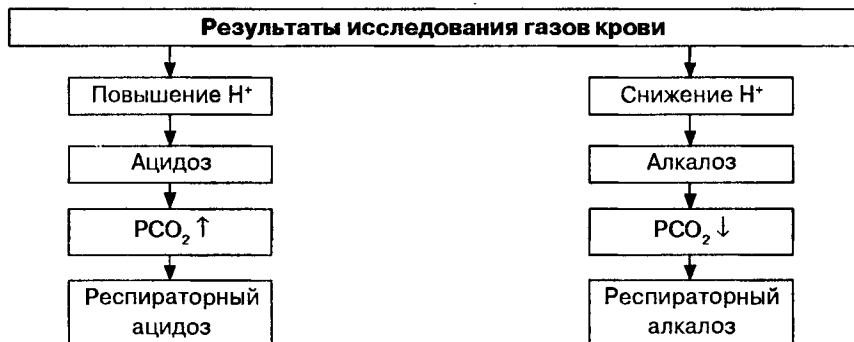


Рис. 52. Идентификация первичных респираторных нарушений КОС определением PCO_2

Респираторный ацидоз

Респираторный ацидоз может быть острым и хроническим. Острые состояния развиваются в течение минут или часов. Они зачастую являются некомпенсированными, так как почечная компенсация требует длительного времени для развития механизмов, регулирующих реабсорбцию бикарбонатов; обычно это время составляет 48—72 ч.

Первичным нарушением при остром респираторном ацидозе является альвеолярная гиповентиляция. Если доступ воздуха частично снижен или полностью прекращен, PCO_2 в крови возрастает немедленно, а $[\text{H}^+]$ растет достаточно быстро (рис. 53). Развивающиеся снижение PO_2 и повышение PCO_2 вызывают кому, которая при отсутствии неотложной помощи приводит к смерти.

Примеры острого и некомпенсированного респираторного ацидоза:

$$[H^+] = K \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]} \quad PCO_2 = \text{кПа} \quad [HCO_3^-] = \text{ммоль/л}$$

$$[H^+] = \text{нмоль/л} \quad K = 178$$

Нормальный контроль

$$[H^+] = 178 \times \frac{PCO_2 (5.3)}{[HCO_3^-](25)} = 38 \text{ нмоль/л}$$

Гиповентиляция у пациента: PCO_2 увеличено на 2 кПа

$$[H^+] = 178 \times \frac{PCO_2 (7.3)}{[HCO_3^-](25)} = 52$$

Рис. 53. Увеличение PCO_2 , вызывающее ацидоз

- удушье;
- бронхопневмония;
- острый приступ астмы.

Хронический респираторный ацидоз — это обычно длительно сохраняющееся состояние, и оно сопровождается максимальной почечной компенсацией. При хроническом респираторном ацидозе первичной проблемой также является нарушенная альвеолярная вентиляция, но при этом на картину нарушения КОС существенно влияет почечная компенсация. Компенсация может быть частичной или полной. При этом почки увеличивают экскрецию водородных ионов и повышают уровень бикарбонатов во внеклеточной жидкости. В результате уровень $[H^+]$ крови возвращается к норме (рис. 54).

Респираторный ацидоз

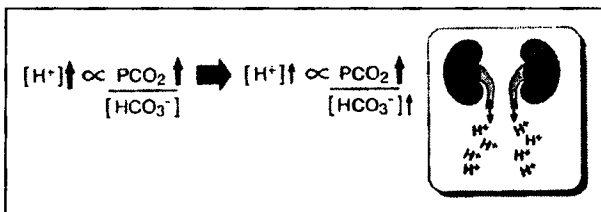


Рис. 54. Почечная компенсация при первичном респираторном ацидозе

Почкам требуется определенное время, чтобы ответить на высокие уровни PCO_2 и $[\text{H}^+]$, и, следовательно, компенсация будет достигать максимума только через несколько дней после развития проблемной ситуации. У многих пациентов с хроническими респираторными нарушениями интенсивная почечная компенсация будет удерживать уровень $[\text{H}^+]$ крови в пределах нормы, за исключением случаев сильно нарушенной вентиляции. При стойком хроническом бронхите $[\text{H}^+]$ может быть в пределах нормы, тогда как значения PCO_2 могут достигать очень высоких цифр. Такое состояние развивается вследствие увеличения концентрации бикарбонатов плазмы вдвое по сравнению с нормой. PO_2 при хроническом бронхите обычно снижается, и уровень снижения прогрессирует по мере поражения легких. Примерами хронических респираторных нарушений являются:

- хронический бронхит;
- эмфизема.

Причины респираторного ацидоза обобщены на рисунке 55.



Рис. 55. Причины респираторного ацидоза и алкалоза

Респираторный алкалоз

Респираторный алкалоз менее частое состояние, чем ацидоз, и наблюдается при стимуляции дыхания или нарушении в течение длительного времени системы контроля дыхания (рис. 55). Обычно это острые состояния, и они не компенсируются почками. Лечение состоит в подавлении или устранении причин гипервентиляции.

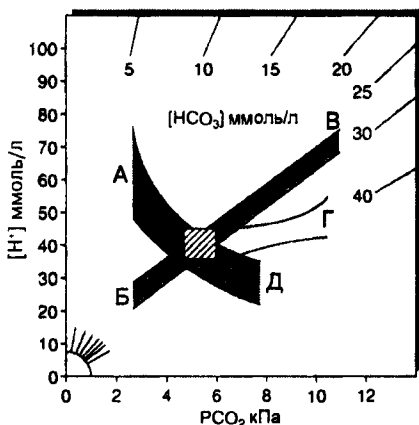
Примерами таких состояний могут быть:

- истерические учащения дыхания;
- механическая гипервентиляция;
- повышенное внутричерепное давление, гипоксия, или оба эти состояния, стимулирующие дыхательный центр.

Смешанные нарушения КОС

У пациентов довольно часто могут наблюдаться смешанные нарушения КОС. Например метаболический и респираторный ацидоз наблюдаются у пациентов с хроническим бронхитом и почечной недостаточностью. У таких пациентов повышено $[H^+]$, увеличено PCO_2 , концентрация бикарбонатов снижена, что характерно для первичного респираторного и первичного метаболического ацидоза.

В тех случаях, когда наблюдаемые нарушения КОС антагонистичны по влиянию на $[H^+]$, одно нарушение может ошибочно приниматься как компенсаторный ответ. Так, например, у пациентов при передозировке салицилатов может иметь место метаболический ацидоз с сопутствующим респираторным алкалозом. Развивающиеся респираторные нарушения могут приниматься за компенсаторный ответ. Другими примерами смешанных нарушений КОС могут быть:



Метаболический ацидоз — А	Острый респираторный ацидоз — В
Метаболический алкалоз — Д	Хронический респираторный ацидоз — Г
Респираторный алкалоз — Б	

Рис. 56. Доверительные интервалы (95%) газов крови при первичных нарушениях КОС.

Значения артериального $[H^+]$ построены против значений PCO_2 и радиальных линий, отражающих $[HCO_3^-]$. Заштрихованный квадрат соответствует нормальным уровням. Такие графики применяются для оценки течения заболевания у пациентов с нарушениями КОС.

- пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями воздухоносных путей, вызывающими респираторный ацидоз, и тиазидиндуцированным снижением калия с последующим метаболическим алкалозом;
- отравления салицилатами, при которых респираторный алкалоз развивается в результате стимуляции дыхательного центра, наряду с развитием метаболического ацидоза, связанного с эффектами метаболизма токсинов.

При таких состояниях очень внимательно должны интерпретироваться результаты определения газов крови. Существенное значение для диагностики имеет клиническая картина нарушений. Теоретически пределы компенсаторных

ответов при простых первичных нарушениях КОС известны (рис. 56). Выход компенсации за пределы ожидаемых величин свидетельствует о наличии других нарушений КОС.

Респираторные и смешанные нарушения КОС

- При респираторных ацидозах концентрация $[H^+]$ обычно высока, но может находиться и в пределах нормы. PCO_2 всегда повышено. При компенсированных состояниях $[HCO_3^-]$ также повышено.
- Острый респираторный ацидоз является ургентным состоянием и требует быстрого устранения источника респираторных проблем.
- В противоположность респираторной компенсации метаболических нарушений, почечная компенсация более медленная по достижению эффектов.
- Респираторный алкалоз более редок и может быть результатом гипервентиляции или истерической одышки.
- Интерпретация смешанных нарушений КОС может быть ошибочной, если одно из нарушений принимается за компенсаторный ответ. Знания клинической картины важны для правильной постановки диагноза.

Диагностика нарушений КОС

Образцы для анализа газов крови

Концентрация водородных ионов ($[H^+]$) и парциальное давление углекислого газа (PCO_2) измеряются непосредственно в образцах артериальной крови. Кровь обычно забирается из плечевых или лучевых артерий в шприц, содержащий небольшой объем антикоагулянта — гепарина. При заборе пробы важно исключить попадание воздуха в шприц до и после сбора крови. Любые воздушные пузырьки, образовавшиеся при взятии крови, должны быть удалены перед закрытием шприца и немедленной доставки в лабораторию. В идеальном случае шприц и его содержимое должны помещаться в лед во время транспортировки.

Нарушения КОС могут быть охарактеризованы с помощью трех компонентов бикарбонатной буферной системы. На практике газовые анализаторы измеряют $[H^+]$ образца и уровень PCO_2 . Необходимости в измерении третьего параметра, бикарбонатов нет, так как в соответствии с законом действующих масс:

$$[H^+] = \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Если два параметра уравнения известны, третий может быть всегда рассчитан. Газовые анализаторы обычно запрограммированы для представления информации о $[\text{HCO}_3^-]$. Кроме того анализаторами измеряется значение PO_2 . В некоторых анализаторах газов крови предусмотрено автоматическое представление других расчетных значений, таких, как **избыток оснований и стандартный бикарбонат**. Они могут игнорироваться при стандартной оценке КОС пациента.

Данные о концентрации бикарбонатов также могут быть получены при исследовании профиля электролитов с помощью основных лабораторных анализаторов. Обычно эти результаты получают при анализе образцов венозной крови. Эти результаты не идентичны показателям, получаемым при использовании анализаторов газов крови. Это связано с наличием в образцах венозной крови растворенного CO_2 , угольной кислоты и других карбаминовых веществ. Вместе с тем, данные, полученные таким образом, могут использоваться в оценке КОС пациента. Низкие уровни бикарбонатов в электролитном профиле пациентов обычно свидетельствуют о наличии метаболического ацидоза.

Интерпретация результатов

Возможные компенсаторные ответы со стороны $[\text{HCO}_3^-]$ и PCO_2 при изменениях $[\text{H}^+]$ в результате первичных нарушений КОС показаны в таблице 20.

Таблица 20

Первичные нарушения КОС и компенсаторные ответы

Первичные нарушения	Компенсаторный ответ
$\uparrow \text{PCO}_2$ (респираторный ацидоз)	$\uparrow \text{HCO}_3^-$
$\downarrow \text{PCO}_2$ (респираторный алкалоз)	$\downarrow \text{HCO}_3^-$
$\downarrow \text{HCO}_3^-$ (метаболический ацидоз)	$\downarrow \text{PCO}_2$
$\uparrow \text{HCO}_3^-$ (метаболический алкалоз)	$\uparrow \text{PCO}_2$

Практический подход к интерпретации исследований газов крови показан на рис. 57.

Основными этапами в диагностике нарушений КОС являются следующие:

- Первоначальная оценка $[\text{H}^+]$. Установление наличия алкалоза или ацидоза.

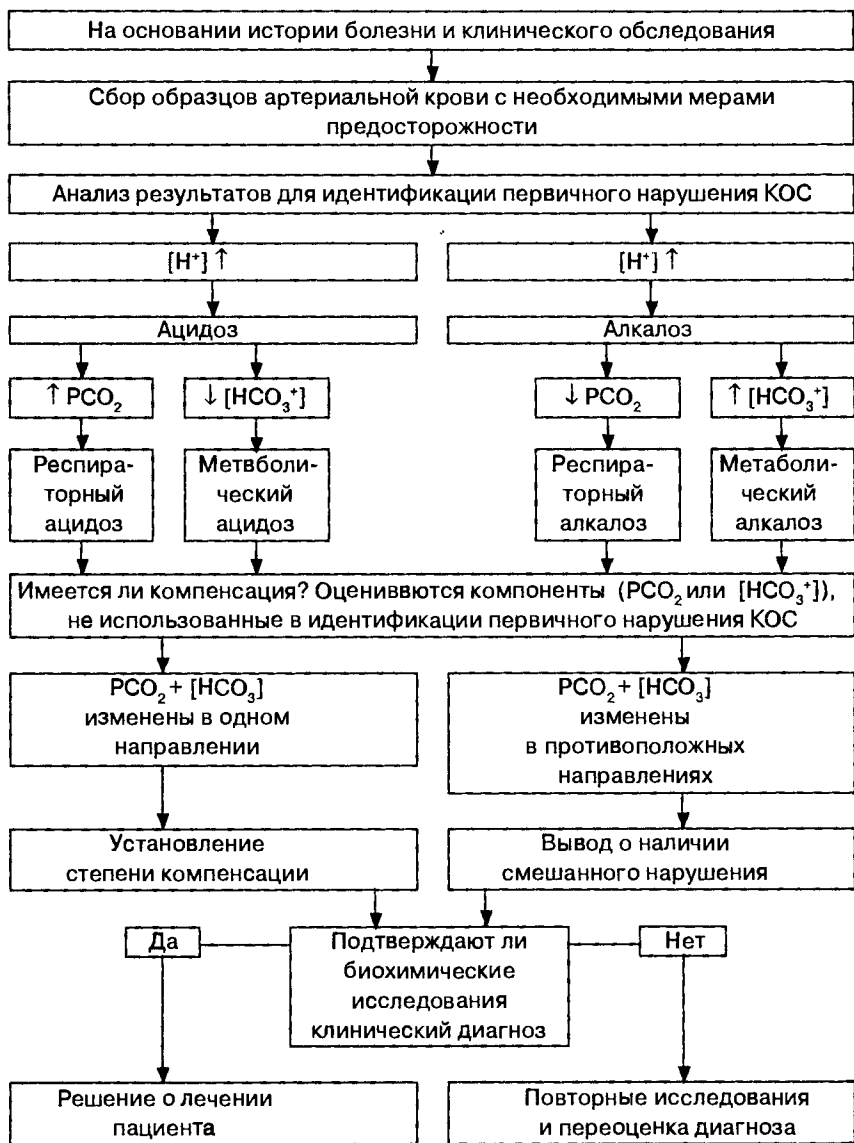


Рис. 57. Диагностика нарушений КОС

- При повышении $[H^+]$ предполагается наличие ацидоза. Оценивается PCO_2 . Повышение PCO_2 свидетельствует о наличии респираторного ацидоза, проводится оценка уровня бикарбонатов.

Снижение их концентрации является свидетельством метаболического ацидоза.

- Снижение $[H^+]$ — свидетельство алкалоза. Проводится оценка PCO_2 . Снижение уровня PCO_2 свидетельствует о респираторном алкалозе. Проводится оценка концентрации бикарбонатов. Повышение уровня бикарбонатов — свидетельство метаболического алкалоза.
- Приняв решение о первичном нарушении КОС, оценивают степень компенсации. Для этого анализируют изменения других компонентов (не использовавшихся для определения первичных нарушений).
- При наличии компенсации решается вопрос о полном или частичном ее характере. При полной компенсации $[H^+]$ находится в пределах нормы.

Лечение пациентов с нарушениями КОС

Многие нарушения КОС являются вторичными при ряде заболеваний. В большинстве случаев коррекция КОС состоит в лечении лежащих в основе заболеваний.

Примерами таких терапевтических мероприятий могут быть:

- инфузионная и инсулинотерапия при диабетическом кетоацидозе;
- искусственная вентиляция легких;
- коррекция скорости гломерулярной фильтрации восстановлением объема крови.

При угрожающем жизни ацидозе показано введение бикарбоната натрия. Это особенно актуально при тяжелом диабетическом кетоацидозе.

Диагностика нарушений КОС

- Забор крови для анализа газов должен осуществляться так, чтобы максимально уменьшить попадание кислорода. Образцы необходимо быстро доставить в лабораторию для исследования.
- Анализаторы газов крови непосредственно измеряют $[H^+]$, PCO_2 и рассчитывают $[HCO_3^-]$. Этот рассчитанный показатель $[HCO_3^-]$ подобен, но не идентичен концентрации бикарбонатов, определяемой по электролитному профилю сыворотки.
- КОС-нарушения могут классифицироваться на ацидоз или алкалоз, компенсированный или некомпенсированный, компенсированный полностью или частично.
- Лечение нарушений КОС должно быть направлено на коррекцию лежащих в основе заболеваний.

Глава 4.

БЕЛКИ И ФЕРМЕНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Одно из центральных мест в диагностике патологических состояний занимают исследования белкового спектра, активности ферментов крови и других биологических жидкостей. Достаточно высокая специфичность, информативность, диагностическая ценность отличают данную группу биохимических показателей. В этой главе представлены общие сведения об обмене белков, показателях азотистого обмена, дана клиничко-биохимическая характеристика индивидуальных белков и ферментов.

ОБМЕН БЕЛКОВ

Белки — это высокомолекулярные полимерные азотсодержащие вещества, мономерами которых являются аминокислоты. Функции, выполняемые в организме белками, чрезвычайно разнообразны и включают:

- каталитическую
- питательную
- транспортную
- сократительную
- структурную
- гормональную (регуляторную)
- защитную
- рецепторную и другие.

Белковые молекулы — важнейшие нутриенты. Взрослый человек должен получать ежедневно 100—120 г белка (при энергозатратах 12 000 кДж). Потребность в белке возрастает при физической нагрузке, беременности, лактации.

При беременности (2-й и 3-й триместр) дополнительно требуется 6 г белка в сутки, во время лактации — прием белка должен увеличиваться на 15 г.

При сбалансированном питании не менее 5% энергетических затрат должно покрываться за счет белков (оптимальным уровнем считается 18%).

Белки, поступающие с пищей, отличаются биологической ценностью, которая определяется их аминокислотным составом (наличи-

ем незаменимых аминокислот) и способностью усваиваться в организме (перевариваться в желудочно-кишечном тракте и всасываться). Из 20 протеиногенных аминокислот 10 являются незаменимыми (то есть не синтезируются в организме — аргинин, лизин, валин, гистидин, лейцин, изолейцин, треонин, триптофан, метионин, фенилаланин). Исключение какой-либо незаменимой аминокислоты из пищи приводит к развитию отрицательного азотистого баланса, истощению, остановке роста. Дефицит в пище отдельных незаменимых аминокислот вызывает нарушение синтеза белка с последующими клиническими симптомами. Например, дефицит триптофана вызывает катаракту, выпадение волос, поражение зубов, потерю массы тела. Дефицит лизина вызывает повышенную восприимчивость к шуму, тошноту, головокружение. Отсутствие лейцина у молодых людей сопровождается головными болями, потерей аппетита, легкой утомляемостью, психической подавленностью.

При растительной диете с калом может выделяться до 20% и более аминокислот. Ограниченная всасываемость аминокислот растительной пищи связана с высоким содержанием в ней волокон, наличием специфических ингибиторов пищеварительных ферментов в некоторых продуктах (соя, горох), если эти ингибиторы не активируются горячей обработкой пищи.

В желудочно-кишечном тракте происходят процессы переваривания белков и всасывания продуктов расщепления (аминокислот), то есть белки лишаются своей видовой и тканевой специфичности. Всасывающиеся аминокислоты поступают по воротной вене в печень, где частично задерживаются и подвергаются различным превращениям.

Другая часть аминокислот поступает в кровь и далее в клетки, где происходит синтез специфических структурных белков, гормонов, ферментов.

Кровь освобождается от аминокислот очень быстро — уже через 5 мин 85—100% их оказывается в тканях.

Азотистый баланс

Депонирования аминокислот в организме не происходит, поэтому нормально протекающий обмен характеризуется определенным равновесием между скоростью синтеза и распада белков, оценить которое можно по количеству азота, введенного с белками пищи и выделенного за сутки из организма (с мочой и калом). Каждый день у людей меняется 1—2% белков тела (особенно мышечный белок). Освобождающиеся при этом аминокислоты реутилизуются для нового синтеза.

Азотистый баланс — это количественная разница между введенным с пищей азотом и азотом, выведенным из организма в виде конечных продуктов азотистого обмена (в г/сут). Оценивают количество

азота пищи и количество азота, выводимого с мочой и калом. Различают положительный, отрицательный баланс и азотистое равновесие.

Положительный азотистый баланс — состояние, при котором количество вводимого в организм азота больше выводимого. Свидетельствует о преобладании анаболических процессов. Характерен для детского возраста, растущего организма, наблюдается при беременности, в начальных стадиях опухолевых процессов.

Отрицательный азотистый баланс — состояние, при котором количество выводимого азота больше вводимого. Свидетельствует о преобладании катаболических процессов. Отрицательный баланс характерен для голодания, белковой недостаточности, тяжелых заболеваний; в норме наблюдается у людей пожилого возраста.

Азотистое равновесие — состояние, при котором количество азота, поступающее в организм равно количеству выводимого азота. Характерно для здорового взрослого человека.

Превращения аминокислот

Аминокислоты, поступающие в организм с пищей, образующиеся при катаболизме белков и в результате синтеза, формируют **аминокислотный пул** организма — источник аминокислот для образования различных веществ (рис. 58)

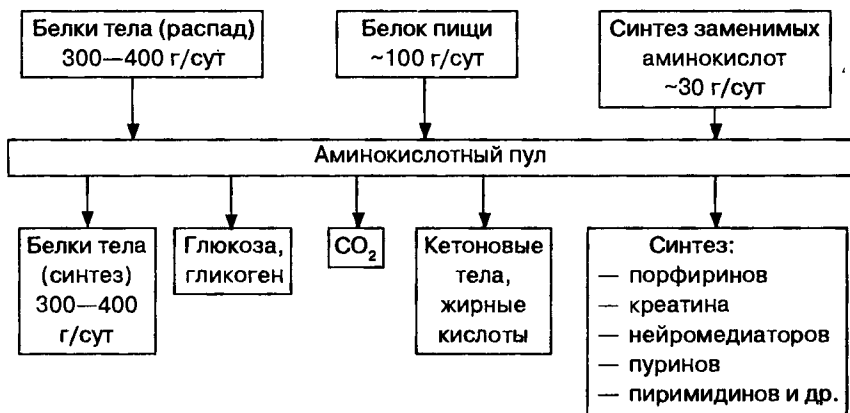


Рис. 58. Источники и судьба аминокислот в организме

Обмен аминокислот в тканях можно условно разделить на общие и специфические пути превращения. К общим путям обмена аминокислот относятся:

- дезаминирование;
- переаминирование;
- декарбоксилирование.

Дезаминирование — процесс отщепления аминогруппы в виде аммиака с образованием альфа-кетоислоты.

Переаминирование (трансаминирование) — процесс переноса аминокислотной группы аминокислоты на кетокислоту без промежуточного образования аммиака. Процесс трансаминирования имеет большое значение для синтеза заменимых аминокислот в организме животных и человека. Через альфа-кетоглутарат аммиак используется для синтеза заменимых аминокислот, этим же путем аминокислотная группа переносится на аминоксахара, порфирины, креатин.

Нарушение процессов переаминирования может быть следствием изменения соотношения продуктов реакции (избыток аминокислот в организме), нарушений в процессах окисления в цикле трикарбоновых кислот или синтеза трансаминаз.

В генезе коматозного состояния при печеночной недостаточности большое значение имеет блокада цикла трикарбоновых кислот путем исключения из него альфа-кетоглутаровой кислоты в результате усиления процессов трансаминирования.

Декарбоксилирование аминокислот осуществляется пиридоксальзависимыми ферментами **декарбоксилазами**. В результате образуются амины (в норме в очень небольших количествах). Многие из них играют важную роль в обмене веществ и поэтому называются биогенными (гистамин, тирамин, серотонин, ГАМК). Амины регулируют тонус сосудов и кишечника, секрецию различных биологически активных веществ. Биогенные амины в больших количествах токсичны, их избыток может вызывать нарушения обмена. Накоплению биогенных аминов способствует гипоксия и деструкция тканей. При тяжелом нефросклерозе повышается содержание в плазме крови тирамина, при шоке — серотонина, при деструкции кожи, мышц — гистамина.

Значительная роль в регуляции белкового обмена принадлежит гормонам. Соматотропин ускоряет синтез белка, усиливает рост хрящей, снижает количество аминокислот в крови, повышает содержание белка в печени и почках. Под влиянием инсулина его действие усиливается. Инсулин активизирует включение метионина в белки, способствует переносу аминокислот в клетку. Гиперпродукция серотонина повышает количество инсулина в крови.

В условиях нормального белкового питания гормоны щитовидной железы повышают интенсивность белкового обмена. Тироксин повышает активность аминоксидаз, усиливает дезаминирование ряда аминокислот. У больных тиреотоксикозом развивается состояние отрицательного азотистого баланса и креатинурия. Малые дозы тироксина стимулируют синтез белка.

Глюкокортикоиды — гидрокортизон и кортикостерон — усиливают распад белков, увеличивая выделение азота и мочевой кислоты; из углеводных остатков после дезаминирования образуется глюкоза.

Показатели азотистого обмена

Остаточный азот

Конечный этап белкового обмена включает в себя биохимические процессы, приводящие к образованию азотсодержащих конечных метаболитов: аммиака, мочевины, креатинина, индикана и других.

Эти вещества в совокупности с аминокислотами, нуклеотидами и другими азотсодержащими веществами содержатся в постоянном количестве в плазме крови и составляют фракцию «остаточного азота». То есть термин используется для обозначения небелковых азотсодержащих веществ крови, остающихся в крови после осаждения белков.

Главными компонентами остаточного азота (ОА) являются мочевина — 50% от общего количества остаточного азота, аминокислоты — 25%, креатин — 5%, мочева кислота — 4%, креатинин — 2,5%. Большинство низкомолекулярных азотистых веществ равномерно распределено между плазмой и форменными элементами крови, поэтому ОА с равным успехом можно определять как в сыворотке, так и в цельной крови.

У здорового взрослого человека уровень остаточного азота составляет 14—25 ммоль/л, у новорожденных — 42—71 ммоль/л.

На показатель остаточного азота крови влияют такие факторы, как уровень поступления пищевого азота, интенсивность азотистого катаболизма в тканях, уровень выведения азотистых продуктов из организма (рис. 59).

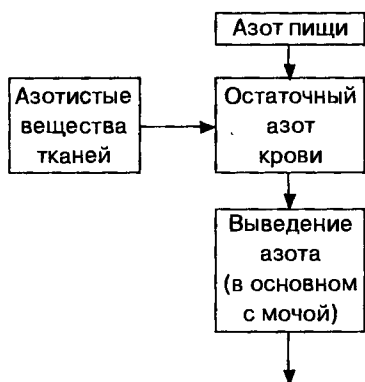


Рис. 59. Факторы, влияющие на остаточный азот крови

ОА является важным показателем состояния белкового обмена. Определение остаточного азота и его отдельных компонентов проводится с двоякой целью:

- для диагностики нарушений выделительной функции почек и оценки степени почечной недостаточности;
- для оценки мочевинообразовательной функции печени и выявления печеночной недостаточности.

Повышение содержания ОА в крови обозначается термином **азотемия**. По механизму развития различают **продукционную** и **ретенционную** азотемии. В основе продукционной азотемии лежит увеличение поступления пищевого азота или усиленная деструкция тканей. В основе ретенционной азотемии — нарушение выведения конечных продуктов азотистого

обмена из организма. Локализация причины нарушения «оттока» азота из организма дает основание разделить ретенционную азотемию на почечную и внепочечную.

Мочевина

Мочевина является конечным продуктом обмена белков. Это самая большая фракция (около 50%) остаточного азота. Синтез мочевины происходит в печени, в цикле Кребса-Гензелейта в несколько этапов с участием ряда ферментных систем. Синтез сопровождается поглощением энергии, источником которой является АТФ.

Нормальное содержание мочевины в крови колеблется в пределах 2,5—8,3 ммоль/л (при смешанном питании). Мочевина является беспороговым веществом: все образующееся количество фильтруется в просвет проксимальных канальцев, а затем часть (около 35%) реабсорбируется обратно за счет реабсорбции воды.

Ретенционная азотемия наступает в результате недостаточного выделения с мочой азотсодержащих веществ при нормальном поступлении их в кровь. При почечной ретенционной азотемии повышение концентрации ОА в крови происходит за счет снижения экскреторной функции почек. Этот тип азотемии встречается при гломерулонефритах, пиелонефрите, туберкулезе почек, амилоидно-сморщенной почке. Увеличение содержания мочевины не является ранним признаком нарушения функции почек. Установлено, что первоначально возрастает уровень мочевой кислоты, а затем мочевины и креатина, что является угрожающим симптомом. При различных заболеваниях почек степень повышения содержания мочевины определяется характером поражения нефрона, уровнем интоксикации, усиленным распадом белка в ткани (в связи с ограничением количества белка в пище почечных больных) и другими факторами.

При хронических заболеваниях почек степень нарушения их функции отражается на содержании мочевины в крови, которое в начальный период не превышает 13 ммоль/л. В поздние сроки хронической почечной недостаточности, когда резко нарушается фильтрационная и концентрационная функции почек, клиренс мочевины снижается до 50%. Количество азота мочевины во фракции ОА резко повышается и может составлять 95%.

Особенно высокое содержание мочевины (49,8—81,0 ммоль/л и выше) наблюдается при острой почечной недостаточности. При этом резко снижается выделение мочевины с мочой. Повышение содержания мочевины в крови до 16 ммоль/л (в пересчете на азот мочевины) сочетается с нарушением функции почек средней тяжести, до 33,2 ммоль/л — тяжелым, свыше 49,8 ммоль/л — очень тяжелым нарушением с неблагоприятным прогнозом.

Внепочечные ретенционные азотемии обусловлены нарушением гемодинамики и, соответственно, снижением клубочковой фильтрации.

Они возникают в результате сердечно-сосудистой декомпенсации, при обезвоживании организма вследствие неукротимой рвоты, при непроходимости кишечника, стенозе привратника, профузных поносах, вследствие инфекционных гепатитов, при кровотечениях, ожогах, травматическом шоке, диабете, аддисоновой болезни и других заболеваниях. Азотемия этой группы заболеваний не достигает больших значений, содержание мочевины обычно не превышает 13 ммоль/л.

Продукционная азотемия обусловлена поступлением в кровь продуктов распада тканевых белков. Функция почек при этом не нарушена. Азотемия такого рода отмечается при кахексии, лейкозах, обширных ранениях, инфекциях, злокачественных опухолях, лечении глюкокортикоидами. В этих случаях скорость образования мочевины отстает от продукции аминокислот. Во фракции ОА преобладают аминокислоты, аммиак, пептиды, мочева кислота, креатинин и креатин.

При продукционных азотемиях содержание ОА не превышает 8—10 ммоль/л. Мочевина может быть в пределах нормальных значений, если функция печени не нарушена, в противном случае количество азота мочевины во фракции ОА будет меньше (45%), так как абсолютное содержание мочевины всегда меньше, чем небелкового азота.

Печень обладает большими функциональными резервами, способность ее к дезаминированию и синтезу мочевины сохраняется при исключении из процессов обмена до 85% ее ткани. Синтез мочевины нарушается только при очень тяжелых поражениях печени (остром некрозе печени, печеночной коме, циррозах, отравлениях фосфором, мышьяком).

Уменьшение содержания мочевины в крови наблюдается редко: во время беременности, при продолжительной диете с низким содержанием белков. При комбинированных поражениях почек и печени (гепаторенальный синдром) важно определять оба теста — содержание мочевины и фракции ОА. Зная содержание азота мочевины во фракциях ОА, легче решить вопрос о характере патологического процесса, о превалировании одного процесса над другим или о присоединении заболевания почек к заболеванию печени и наоборот. Например, если на фоне увеличивающегося содержания ОА начинает снижаться количество азота мочевины, можно предположить, что к нарушениям функции почек присоединились нарушения функции печени.

Креатин и креатинин

Креатин и его производное креатинин по диагностической ценности не уступает мочеvine. В организме существует два источника креатина:

- экзогенный — креатин пищевых продуктов (мясо, печень);
- эндогенный — креатин, образующийся в организме в процессе синтеза.

Креатин синтезируется из аргинина, глицина и метионина. Начальный этап синтеза протекает в почках, заканчивается в печени, откуда он с током крови, частично в составе эритроцитов, поступает в ткани мышц, мозга.

В мышечной ткани, присоединяя остаток фосфорной кислоты, креатин превращается в креатинфосфат (5 г/кг) — макроэргическое соединение, являющееся источником энергии, необходимой для сокращения мышц:



В процессе работы мышечной ткани креатин-фосфат освобождает энергию и превращается в креатин. При обмене часть креатина, теряя молекулу воды, превращается в креатинин — эта реакция необратима.

В норме креатина в моче нет, при увеличении его концентрации в сыворотке крови свыше 120 мкмоль/л он появляется в моче. Выделение креатина с мочой (креатинурия) наблюдается в период полового созревания (14—16 лет). Это **физиологическая креатинурия**, обусловленная активным синтезом креатина, отражающим потребность в нем мышечной ткани. К этой группе относится креатинурия стариков, как следствие атрофии мышц и неполного использования синтезирующегося в печени креатина. Креатинурия может наблюдаться при беременности, приеме с пищей продуктов, богатых креатином.

Нарушение креатин-креатининового обмена наблюдается при заболеваниях мышц.

Механизм креатинурии состоит в нарушении превращения креатина в креатинин. Креатинурия наблюдается при миопатиях, прогрессирующих мышечных дистрофиях, миастениях, миозитах, периодическом параличе, миоглобинуриях, гипертермиях, обширных ожогах и других заболеваниях. Как правило, креатинурия появляется раньше, чем клинические симптомы заболевания. При этих заболеваниях в моче резко снижается содержание креатинина.

Креатин может появляться в моче и при нарушении углеводного обмена, вызывающего уменьшение количества АТФ. Если нарушен синтез фосфокреатина, соответственно не образуется и креатинин. Креатинурия может наблюдаться при поражениях печени, сахарном диабете, гипертиреозе, аддисоновой болезни, акромегалии, инфекционных заболеваниях, переохлаждении организма, в результате нарушения синтеза креатинфосфата.

У больных бронхиальной астмой выявлено десятикратное увеличение концентрации креатина в моче, не зависящее от лечения стероидами.

На повышение содержания креатина в моче влияют лекарственные препараты (глицерин и метилтестостерон), экстракты печени и поджелудочной железы, аскорбиновая кислота, АКТГ, преднизолон, коллин и другие.

Уровень креатина в сыворотке повышается при ретенционных азотемиях.

Креатинин является конечным продуктом метаболизма креатина. Концентрация креатинина в сыворотке крови здоровых людей относительно постоянна в результате строгой зависимости между его образованием и выделением. Содержание креатинина в крови составляет 65—106 мкмоль/л (в среднем 88 мкмоль/л у мужчин и 70 мкмоль/л — у женщин).

Функции креатин-креатининовой системы не ограничиваются энергетическими процессами в мышечной ткани. Предполагают, что чередование циклов сна и бодрствования связано с обменом креатина в мышцах. Креатинин и его метаболиты обладают седативным действием. Он является эндогенным фактором нейрогуморального контроля за деятельностью ЦНС. У больных с маниакально-депрессивным психозом креатинин обнаружен в повышенных количествах.

Концентрацию креатинина используют как индикатор функции почек в повседневной клинической практике (см. главу 2).

Аммиак

Источником образования аммиака в организме являются процессы дезаминирования аминокислот, биогенных аминов, нуклеотидов и других веществ.

Среди компонентов фракции ОА аммиак является самым незначительным (11,6 мкмоль/л). Особенно много аммиака образуется в клетках печени, почек, мышечной системы, ткани мозга. В значительном количестве аммиак вырабатывается клетками слизистой желудка.

При избыточном образовании аммиака в организме могут возникать тяжелые функциональные расстройства — возбуждение, угнетение дыхания, появление судорог.

Увеличение содержания аммиака наблюдается чаще всего при заболеваниях печени вследствие ослабления процессов образования мочевины. У больных циррозом печени, хроническими гепатитами повышение концентрации аммиака в крови достигает 58 мкмоль/л и выше. Обычно при этих значениях наблюдаются мозговые нарушения. При скрыто протекающих циррозах и жировых дистрофиях иногда все диагностические пробы, кроме аммиака, могут быть нормальными, а общее состояние удовлетворительным. Единственным симптомом, обусловленным увеличением количества аммиака, при этом могут быть упорные головные боли.

Увеличению содержания аммиака способствуют нарушения диеты (введение больших количеств белка), употребление алкоголя. Концентрация аммиака часто повышается при остром гепатите на фоне хронических поражений печени. Наиболее высокое содержание аммиака наблюдается при печеночной коме, но обычно оно не превышает 116 мкмоль/л. Глубина комы в терминальных состояниях про-

порциональна уровню аммиака в периферической крови. Резкое увеличение содержания аммиака при заболеваниях печени — признак, предвещающий развитие комы. При «шоковой печени», осложняющей течение ожогов, травм, отравлений, состояний после переливаний несовместимой крови концентрация аммиака может повышаться до 174 мкмоль/л в результате некроза центральных долек печени.

Так как синтез мочевины превращает токсический аммиак в нетоксичную мочевины, все дефекты этого процесса приводят к аммонийной интоксикации. Клиническими симптомами интоксикации являются тошнота, неприятие высокобелковой пищи, перемежающаяся атаксия, летаргия, расстройства сознания.

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Одним из путей превращения компонентов аминокислотного пула организма является синтез белков плазмы крови, принимающих участие в поддержании pH крови, определении вязкости, коллоидно-осмотического давления, в транспорте гормонов, липидов, жирных кислот, пигментов, жирорастворимых витаминов, поддержании уровня катионов крови, в свертывании крови, иммунных и других процессах.

Плазма содержит свыше 300 белков, но только незначительное их число определяется в повседневной клинической практике. Большинство белков плазмы — гликопротеины, количество углеводов в их составе варьирует от 1% (альбумины) до 40% (α_1 -кислый гликопротеин). Белки плазмы содержат дисульфидные связи и небольшое количество свободных тиоловых (—SH) групп: предполагают, что это имеет важное значение для предотвращения денатурации белков в плазме, которая возможна вследствие высокого парциального давления кислорода.

Исследования белков плазмы, кроме специфической нозологической информации, дают определенное представление о состоянии белкового обмена в целом. Исследованию подлежат количественные и качественные характеристики белкового состава плазмы.

Концентрация белков плазмы определяется тремя основными факторами: скоростью синтеза, скоростью метаболизма и объемом жидкости, в котором распределены белки.

Основная масса белков плазмы синтезируется в печени. Гепатоциты участвуют в синтезе 95% альбуминов, в синтезе фибриногена, α - и β -глобулинов, компонентов свертывающей системы. Большая часть β - и γ -глобулинов синтезируется в клетках иммунной системы.

В настоящее время различными методами можно получить от 5 до 100 фракций белков плазмы.

С помощью электрофореза выделяют 5 стандартных фракций: альбумины и четыре фракции глобулинов (α_1 -, α_2 -, β - и γ -). Для этих фракций в клинике накоплено достаточно данных, позволяющих оценить

характер количественных и качественных изменений, использовать их в диагностике и при оценке эффективности лечения. Нормальная электрофоретическая картина белков плазмы показана на рисунке 60.

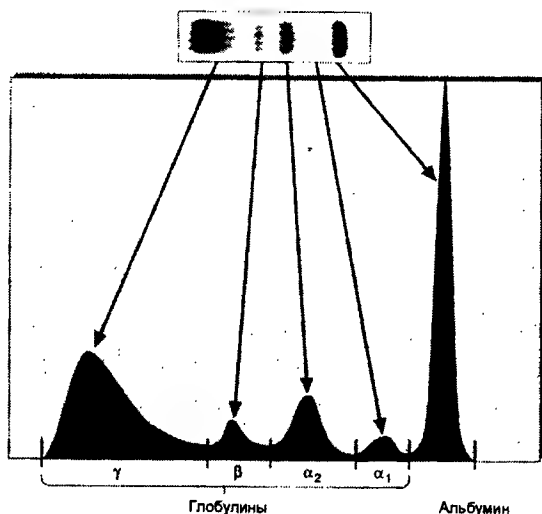


Рис. 60. Нормальная электрофореграмма и сканирование белков плазмы крови

В биохимических лабораториях обычно в образцах сыворотки определяют концентрации «общего белка» и «альбуминов», и как разность между двумя указанными параметрами определяют фракцию «глобулинов».

Общий белок плазмы

Общий белок плазмы — величина достаточно стабильная и у взрослых составляет 65—85 г/л. В плазме крови за счет фибриногена белка содержится на 2—4 г/л больше, чем в сыворотке. У новорожденных количество белков плазмы меньше — 50—60 г/л и в течение первого месяца еще немного снижается, к трем годам содержание общего белка достигает уровня взрослых людей.

Увеличение или уменьшение содержания общего белка плазмы крови и отдельных фракций может быть обусловлено многими причинами, причем это касается как количественного, так и качественного состава белков. Эти изменения не являются специфичными, а отражают общий патологический процесс (воспаление, некроз, новообразования), динамику, тяжесть заболевания. С их помощью можно оценить эффективность лечения. Поэтому определение общего белка и отдельных фракций, при правильной их трактовке, имеет важное клинико-диагностическое значение.

Изменения нормального содержания белка могут проявляться в виде **гиперпротеинемии и гипопроотеинемии**.

Изменение концентрации белка может носить абсолютный или относительный характер и зависит от объема циркулирующей крови. Гидремия приводит к относительной гипопроотеинемии, дегидратация — к гиперпротеинемии. Поэтому при определении общего количества белка необходимо знать объем циркулирующей крови или величину гематокрита.

Гипопроотеинемия — более частая форма изменений содержания белков плазмы крови. Она может возникать вследствие нарушения синтеза белка в тканях или обуславливается потерей белка организмом.

Гипопроотеинемии наблюдаются при:

- **недостаточности поступления белков в организм** (при голодании, ограничении приема пищи у курильщиков, алкоголиков, психически больных; при язвенной болезни, стенозе привратника, опухолях пищевода; приеме пищи, бедной животными белками)
- **недостаточности переваривания и всасывания пищевых белков** (при диспепсии, дизентерии, спру, гастроэнтеритах);
- **нарушении синтеза белков печени** (вследствие дефицита ферментов синтеза белков при группе наследственных гипопроотеинемий, при заболеваниях печени — токсических гепатитах, хронических и острых гепатитах, циррозах печени, особенно портальных циррозах и жировой дистрофии печени);
- **хронических заболеваниях почек с нефротическим компонентом**. Содержание белка при этом может снижаться до 25—30 г/л. При нефрозах, сопровождающихся нарушением реабсорбции белка в канальцах, количество белка особенно низкое.

Хронические нарушения пищеварительного тракта инфекционного происхождения ведут к гипопроотеинемии, выражающейся прежде всего гипоальбуминемией, если преобладающими компонентами заболевания являются понос и нарушения питания, связанные с отсутствием аппетита. В случае ведущей роли инфекционного фактора наблюдаются фазные изменения в показателях α - и γ -глобулинов.

Нефротический синдром — наиболее частое и важное клиническое проявление вторичных гипопроотеинемий. При острых нефрозах разного происхождения (токсических, фебрильных) гипопроотеинемия и гипоальбуминемия незначительны и быстро восстанавливаются. Ведущие компоненты гипоальбуминемии в этих случаях — рост проницаемости капилляров и переход низкомолекулярных альбуминов в ткань. При хронически протекающих процессах гипоальбуминемия достигает значительных размеров и может отрицательно влиять на течение заболевания.

Врожденный нефротический (семейный) синдром проявляется протеинурией и отеками. Протеинурия достигает иногда высокой степени. В осадке находят эритроциты, лейкоциты, реже — цилиндры. При данном состоянии высока степень аминоацидурии, позднее возрастает содержание в крови креатина и мочевины.

К физиологическим причинам гипопроотеинемии относятся беременность и период лактации, сопровождающиеся значительным уменьшением общего количества белка.

Содержание белков плазмы снижается чаще, чем повышается. Уменьшение количества общего белка крови в основном осуществляется за счет фракции альбуминов.

Гипопроотеинемии чаще всего носят абсолютный характер, то есть изменения касаются количества белка.

Гиперпротеинемия наблюдается при нарушении гемодинамики и сгущении крови, потере жидкости при дегидратациях: профузных поносах, неукротимой рвоте, несахарном диабете, холере, в первые дни тяжелых ожогов, в послеоперационном периоде.

Чаще всего развивается относительная, однако при ряде патологических состояний может наблюдаться и абсолютная гиперпротеинемия, обусловленная увеличением уровня глобулинов плазмы крови.

Гиперпротеинемия почти всегда является следствием гипергаммаглобулинемии, которая может возникнуть в результате токсического или инфекционного процесса.

Гиперпротеинемия обнаруживается при некоторых формах хронических гепатитов и циррозов печени, обычно в виде небольшого увеличения общего белка плазмы крови (90—100 г/л), при паразитарных заболеваниях — малярии, токсоплазмозе (содержание общего белка может достигать 100—120 г/л).

Как гипер-, так и гипопроотеинемия малоспецифичны в диагностическом плане и имеют значение не столько для дифференциальной диагностики, сколько для оценки тяжести состояния больного.

Диспротеинемии. Специфические белки плазмы

Нарушение нормального соотношения фракций белков плазмы — **диспротеинемия** — встречается при многих заболеваниях, значительно чаще, чем изменения содержания общего белка. Изменения отдельных фракций никогда не бывают однозначными, поскольку больные различаются по возрасту, полу, а также по сопутствующим заболеваниям и реактивности.

Диспротеинемии обладают большой динамикой, связанной с фазой развития процесса, его длительностью, методом их выявления и интенсивностью проводимых лечебных мероприятий.

Характеристика протеинограмм не может основываться только на средних величинах, она должна рассматриваться в динамике.

Наиболее выраженные диспротеинемии выявляются при поражении органов и систем, где осуществляется синтез белков плазмы.

Альбумин

Альбумин присутствует в наибольших концентрациях по сравнению с другими белками плазмы (около 40 г/л у взрослых людей). Его доля составляет 50% от всех белков плазмы. Молекулярная масса альбумина — 66 000 дальтон, диаметр молекулы составляет около 7 нм. Альбумин синтезируется в печени и его период полураспада составляет около 20 дней. Его синтез существенно зависит от доступа аминокислот и, следовательно, скорость синтеза снижается в период белковой недостаточности. Однако концентрация альбумина в плазме — достаточно чувствительный индикатор обеспеченности организма питательными веществами.

Через гломерулярную капиллярную стенку проникают очень небольшие количества альбумина. Эти количества значительно меньше, чем можно было бы ожидать для белковой молекулы с таким небольшим диаметром. Это связано с тем, что и альбумин, и гломерулярная стенка заряжены отрицательно.

Основные функции альбумина заключаются в поддержании онкотического давления плазмы, транспорте веществ и предотвращении сдвигов pH:

- **Онкотическое давление.** Альбумин ответственен приблизительно за 80% онкотического давления плазмы (осмотическое давление, определяемое белками). Это основной фактор, определяющий распределение жидкости между внутрисосудистым и внеклеточным компартментами и, следовательно, фактор, определяющий объем плазмы.
- **Транспорт веществ.** Многие вещества транспортируются кровью, в частности жирорастворимые вещества и определенные ионы. Транспортируемые вещества включают гормоны, кальций, лекарственные вещества, неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) и билирубин. В транспорт этих веществ существенен вклад альбумина. Связывание транспортируемых веществ с альбумином осуществляется неспецифическими механизмами, и некоторые вещества обладают большей аффинностью к местам связывания по сравнению с другими. Конкуренция за места связывания альбумина может приводить к вытеснению лекарственных препаратов с изменением их фармакокинетики и увеличением концентрации свободных лекарственных препаратов, что влияет на их фармакологическую активность.
- **Буферные свойства.** Белки плазмы, в частности альбумин, обладают определенной буферной емкостью, хотя они не вносят существенный вклад в регуляцию кислотно-основного баланса. Однако увеличение связывания H^+ альбумином происходит при ацидозе, а так как H^+ конкурирует с другими веществами за

места связывания, то могут наблюдаться изменения в транспорте определенных веществ. У новорожденных с гипербилирубинемией ацидоз может ослаблять связывание билирубина, что повышает возможность прохождения билирубина через гематоэнцефалический барьер и поражения ЦНС.

Снижение уровней альбумина сыворотки (**гипоальбуминемия**) — частое состояние, наблюдаемое при многих заболеваниях. **Гиперальбуминемия** — состояние редкое и обычно вызывается дегидратацией.

Гипоальбуминемия может быть связана с артефактами определений, вызываться физиологическими и патологическими причинами (табл.21).

Таблица 21

Причины гипоальбуминемии

Артефакты Разведение образцов
Физиологические Беременность
Патологические - Сниженная продукция Уменьшение поступления аминокислот - Недостаточное питание - Мальабсорбция Нарушенный синтез - Альбуминемия - Хронические заболевания печени - Увеличенный объем распределения Увеличенный объем воды плазмы - Гидратация Перераспределение альбумина - Заболевания печени - Септицемия - Ожоги - Увеличенные потери Через почки - Нефротический синдром Через ЖКТ - Энтеропатия с потерей белков - Увеличенный катаболизм - Хирургическое вмешательство - Травма - Инфекционное заболевание

Концентрация альбумина в крови может быть снижена, если кровь оказывается разведенной, что может быть связано, например, со взятием крови из руки, в которую вводилась жидкость.

Физиологические причины включают поздние сроки беременности, при которых объем распределения белка увеличивается.

Патологическая гипоальбуминемия может быть связана со сниженным синтезом, увеличенным объемом распределения или увеличенными потерями белка.

Снижение синтеза. Альтернативная — редкое врожденное состояние, при котором имеет место недостаточность синтеза белка. Синтез зависит от обеспеченности организма аминокислотами, и поэтому недостаточное питание и, реже, мальабсорбция могут вызывать гипоальбуминемия. Нарушенная функция гепатоцитов также может приводить к нарушению синтеза альбумина, что наблюдается при хронических заболеваниях печени. Наиболее выраженные гипоальбуминемии выявляются при портальном циррозе, жировой дистрофии печени. При панкреатических циррозах, хронических гепатитах гипоальбуминемия не всегда сопровождается гипопротемией, так как ее компенсирует значительное увеличение фракции β - и γ -глобулинов. Снижение концентрации альбуминов может наблюдаться при длительных механических желтухах, опухолях печени, токсических гепатитах вследствие диффузной белковой дистрофии клеток печени.

Увеличение объема распределения альбумина. Гипоальбуминемия при заболеваниях печени может также быть связанной с увеличением объема распределения, в частности при циррозе, когда имеется асцит и секреция альбумина происходит в печеночную лимфу и асцитную жидкость. Увеличенная проницаемость капилляров приводит к перераспределению альбумина после травмы, оперативных вмешательств и тяжелых ожогов, при септицемии, хотя при этих состояниях также происходит усиление катаболизма белков.

Увеличенные потери белка. Увеличенный катаболизм сопровождается многими заболеваниями, включая инфекционные. Состояния потери белка включают заболевания почек, в частности нефротический синдром, геморрагии, тяжелые ожоги и энтеропатии. Потери из ЖКТ часты при многих состояниях и могут быть либо несущественным клиническим симптомом, либо доминирующим нарушением. Потери обычно невелики при воспалительных процессах, таких, как болезнь Крона, в то время как при лимфатической обструкции, например при кишечной лимфангиоэктазии, наблюдаются существенные потери белка.

Последствия гипоальбуминемии касаются в основном осмотической и транспортной функции альбумина:

- **Онкотическое давление.** Альбумин вносит наибольший вклад в онкотическое давление плазмы. При снижении концентрации

альбуминов ниже 25—30 г/л онкотическое давление белков плазмы снижается, и вода переходит из плазмы крови во внеклеточный компартмент (рис. 61). Однако развитие периферических отеков не является неизбежным, так как даже при альбуминемии вследствие компенсаторного увеличения концентрации сывороточных глобулинов отеки могут не развиваться или быть умеренными.

- **Транспортная функция.** Общая концентрация в плазме веществ, транспортируемых альбумином, в частности тироксина и кальция, будет снижаться, хотя уровни физиологически активных фракций (свободного тироксина и ионизированного кальция) обычно не изменяются. При гипоальбуминемии уменьшается количество растворимой фракции билирубина. Снижение концентрации альбуминов способствует накоплению жирных кислот в печени и ее ожирению. Большое влияние оказывает изменение концентрации альбумина на фармакокинетику связывающихся с ним лекарственных веществ (салицилатов, сульфаниламидов).

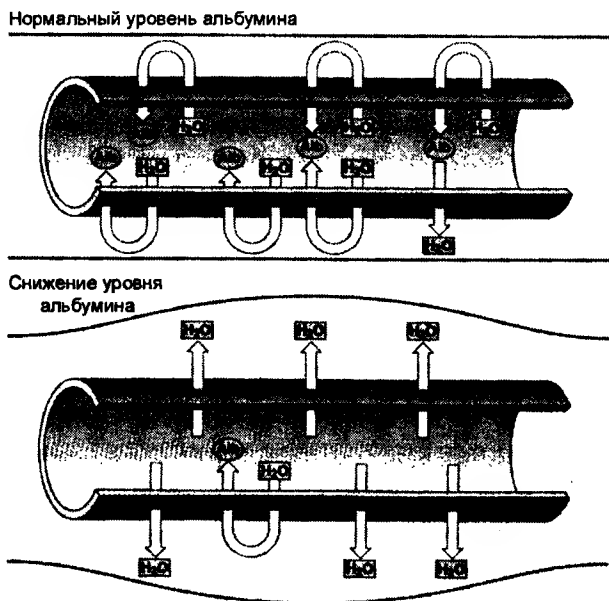


Рис. 61. Патогенез отека при гипоальбуминемии

Описаны случаи полного отсутствия альбуминов — **анальбуминемии**, проявляющейся нарушением транспорта липидов на фоне

повышенного количества холестерина, фосфолипидов, липопротеинов. Причиной альбуминемии считают мутацию гена, контролирующего синтез альбумина в гепатоцитах. Проявляется состояние повышенной утомляемостью, иногда отеками стоп, умеренной артериальной гипотонией.

Бисальбуминемия представляет собой количественную аномалию сывороточных альбуминов генетического характера (семейная аутосомно-рецессивная аномалия). Предполагают, что в основе состояния лежит мутация гена, контролирующего синтез альбуминов. Бисальбуминемия протекает почти бессимптомно и обнаруживается при исследованиях массового характера или по другому поводу. Наличие бисальбуминемии констатируется по характерной электрофореграмме.

Транспортные белки

Ряд белков плазмы имеет важное транспортное значение (табл.22).

Трансферрин — основной железотransпортирующий белок плазмы, связывающий два атома железа на молекулу белка. В норме этот белок на 30% насыщен железом. Содержание трансферрина (главного белка β -глобулиновой фракции) в сыворотке крови составляет 2,0—2,3 г/л. Его функция состоит в транспорте железа из кишечника, транспорте железа между местами синтеза и распада гемоглобина, в переносе металла на другие железосодержащие белки. Трансферрин предотвращает накопление Fe^{3+} в тканях и потерю его с мочой. Для трансферрина характерен меньший период полураспада, чем для альбумина, и его синтез более чувствителен к обеспеченности аминокислотами. Поэтому концентрации белка снижаются при нарушенном питании, заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях и малигнизации.

Дефицит железа приводит к увеличению синтеза белка в печени. Количественное определение трансферрина используется для измерения железосвязывающей емкости сыворотки.

Содержание трансферрина в крови увеличено у беременных женщин и больных с недостатком железа в организме.

Таблица 22

Транспортные функции белков плазмы

Вещество	Белок
Гормоны:	
Тироксин	Альбумин, преальбумин, тироксинсвязывающий глобулин
Кортизол	Транскортин, альбумин

Вещество	Белок
Металлы:	
Кальций	Альбумин
Железо	Трансферрин
Лекарственные препараты:	
Салицилаты	Альбумин
Сульфаниламиды	Альбумин
Липиды:	
Холестерин, триацилглицерины	Липопротеины
НЭЖК	Альбумин
Витамин А	Ретинолсвязывающий белок, преальбумин
Нерастворимые в воде экскретируемые вещества:	
Билирубин	Альбумин

Гаптоглобины — это группа белков, связывающих свободный гемоглобин с образованием комплекса, метаболизирующегося в ретикуло-эндотелиальной системе, что необходимо для предотвращения потерь железа и повреждения почек гемоглобином. Гаптоглобины составляют 25% от всех α_1 -глобулинов. Низкие уровни гаптоглобина могут обуславливаться увеличенным катаболизмом или сниженным синтезом белка. Катаболизм увеличивается при внутрисосудистом гемолизе; снижение синтеза наблюдается при заболеваниях печени или генетическом полиморфизме белка. Концентрации гаптоглобина повышаются при острых воспалительных процессах: этот белок является реактантом острой фазы.

Гемопексин (β -глобулин) связывает гем и предотвращает его выделение почками. Сродство гемопексина к гему значительно выше, чем у альбумина. Комплекс гем-гемопексин улавливается из крови печенью, где освобождающееся Fe^{3+} используется для образования гемоглобина. Концентрация гемопексина уменьшается при гемолизе, болезнях печени и почек и увеличивается при воспалении.

Функция **ретинолсвязывающего белка (РСБ)** заключается в транспорте ретинола (витамина А). Хотя РСБ является α_1 -глобулином, в норме он циркулирует в комплексе с преальбумином. Период полураспада РСБ короче, чем у альбумина, и синтез его очень чувствителен к обеспеченности аминокислотами. Определение белка обычно проводится для индикации нарушений питания. Молекулярная масса

РСБ составляет 21000 Да, поэтому он может фильтроваться гломерулами и реабсорбируется почечными канальцами. Уровни РСБ могут повышаться в моче при повреждении почечных канальцев.

α_1 -Антитрипсин и другие ингибиторы протеаз

α_1 -Антитрипсин (или α_1 -ингибитор протеаз) — один из нескольких белков плазмы (серпинов), которые ингибируют протеазы. Источником протеаз являются эндогенный синтез, их продукция лейкоцитами и бактериями. Пищеварительные ферменты, такие, как трипсин и химотрипсин, в небольших количествах высвобождаются в циркуляторное русло. Примерами других эндогенных протеаз являются эластаза и тромбин. При инфекционных заболеваниях происходит высвобождение протеаз из бактериальных клеток и лейкоцитов, кроме того, бактериальные протеазы постоянно поступают из ЖКТ. В отсутствие эффективных ингибиторов эти ферменты могут вызывать значительные повреждения тканей.

Суммарное содержание антипротеаз в сыворотке крови здоровых людей составляет 2,0—2,5 г/л и увеличивается при воспалительных процессах, у беременных женщин, при ряде других состояний.

Дефицит α_1 -антитрипсина встречается как наследственное состояние. Это состояние может диагностироваться по отсутствию линии белка на электрофореграмме или специфической детекцией белка. Другие ингибиторы протеаз включают α_2 -макроглобулин, инактивирующий пепсин, *антитромбин III*, эффективно противодействующий некоторым факторам свертывания крови.

Генетический полиморфизм α_1 -антитрипсина. Определяется несколько генетически детерминированных вариантов α_1 -антитрипсина, фенотип которых обозначаются префиксом Pi (протеазный ингибитор) и латинскими буквами. Наиболее частым типом является тип M и свыше 80% населения гомозиготны по этому типу (PiMM). Дефицит α_1 -антитрипсина в сыворотке чаще всего обнаруживается при PiZZ фенотипе, а промежуточные уровни белка характерны для фенотипа PiMZ. Синтез дефектного α_1 -антитрипсина происходит в печени, но при этом отмечается и недостаточность секреции белка, поэтому белок накапливается в гепатоцитах и дефицитен только в плазме.

Клинические последствия дефицита α_1 -антитрипсина. Гепатит новорожденных с холестазом, цирроз печени в детском возрасте и эмфизема легких у молодых людей — это следствие дефицита α_1 -антитрипсина.

Развитие эмфиземы связано с тем, что вдыхаемые частицы и микроорганизмы стимулируют фагоцитарную активность, приводящую к локальному высвобождению протеаз. В отсутствие ингибиторов это приводит к повреждению легочной ткани. Поражение печени вызывается различными механизмами: гранулы, содержащие иммунореактивный α_1 -антитрипсин, накапливаются в ткани

печени, что увеличивает предрасположенность к повреждению вирусными и токсинами. Повреждения ткани чаще всего определяются у лиц с фенотипами PiZZ и PiSZ.

Общая антитриптическая активность сыворотки определяется присутствием как α_1 -антитрипсина, так и других ингибиторов трипсина, к которым относятся: α_2 -макроглобулин, интер- α -ингибитор трипсина, термо-кислостойкий ингибитор трипсина.

Макроглобулины представляют собой группу белков плазмы, имеющих сходную структуру и являющихся регуляторами иммунной системы, а также неспецифическими ингибиторами протеаз. **α_2 -макроглобулин** составляет около 97% общего содержания макроглобулинов плазмы крови. Повышение уровня белка наблюдается в первом триместре беременности (почти в 2 раза) и остается неизменным до родов. Также повышение уровня белка характерно для гепатита, цирроза печени, нефротического синдрома, приема эстрогенов. Снижение содержания α_2 -макроглобулина определяется при панкреатите, нефрите, ожогах, механических травмах. Существенное снижение — в 2—5 раз — характерно для злокачественных опухолей.

«Белки острой фазы»

Концентрация в плазме некоторых белков увеличивается в ответ на стрессорные факторы, такие, как инфаркт миокарда, воспаление, малигнизация, травма, обширное оперативное вмешательство. Эти белки обозначаются как **белки (реактанты) острой фазы**, и их синтез является составной частью метаболического ответа на повреждение. Реактанты включают α_1 -антитрипсин, другие ингибиторы протеаз, С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин и фибриноген. Уровни реактантов увеличиваются в течение 24 ч после повреждения в ответ на действие гуморальных медиаторов, в частности цитокинов, которые включают интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, факторы некроза опухолей α и β , интерфероны, тромбоцитарноактивирующие факторы. Эти гуморальные факторы продуцируются тканевыми макрофагами, моноцитами и эндотелиальными клетками. Вещества обладают различными функциями, включающими связывание с полисахаридами бактериальных стенок, активацию комплемента и стимуляцию фагоцитоза. Гуморальные эффекты ИЛ-1, ИЛ-6 включают увеличение продукции АКТГ и кортизола, ингибирование синтеза в печени белков, отличных от острофазовых реактантов, включая альбумин, преальбумин и трансферрин. Ингибиторы протеаз, вероятно, ингибируют ферменты, высвобождаемые из лизосом, и уменьшают повреждение, которое может при этом развиваться.

Общим моментом для всех «белков острой фазы» является их синтез гепатоцитами и общая динамика их концентрации в крови, которая в определенной мере, обратна динамике концентрации альбумина. Вместе с тем, это функционально различные белки, отличающиеся по своим антигенным свойствам. Количественный анализ показал, что подъем концентрации «реактантов острой фазы» на ранней ста-

дии воспаления соответствует снижению концентрации альбумина. Способ регулирования такого протеосинтеза в гепатоцитах неизвестен. Предполагают, что весь комплекс белков плазмы обуславливает определенное онкотическое давление. Если количество реактантов острой фазы увеличивается, увеличивается и онкотическое давление плазмы, что приводит к снижению синтеза и количества альбумина в сыворотке в пропорциональных отношениях.

Ускорение СОЭ в острой фазе воспаления объясняется изменениями в составе белков плазмы крови, особенно увеличением содержания белков с более низкой молекулярной массы, чем у альбумина, концентрация которого в этот период снижается.

Острофазовый ответ приводит к увеличению α_1 и α_2 -глобулиновых полос на электрофореграмме, хотя эта картина не является специфической. Определение индивидуальных острофазовых белков может использоваться для оценки тканевого повреждения или оценки активности заболевания.

С-реактивный белок назван так в связи со способностью прочно связываться с С-полисахаридом клеточной стенки пневмококков. Этот белок, по-видимому, синтезируется макрофагами. У здоровых людей этот белок практически отсутствует. Значительное увеличение в плазме С-реактивного белка происходит при многих воспалительных процессах, и его определение используется для диагностики и мониторинга заболеваний, например ревматоидного артрита. Функция этого белка неизвестна, но предполагается, что он способствует фагоцитозу, увеличивает подвижность лейкоцитов, активирует иммунные реакции и связывание комплемента.

Концентрация в плазме **α_1 -кислого гликопротеина**, также называемого **орозомукоидом**, повышается в ответ на различные острые и хронические воспалительные стимулы. Функции белка неизвестны, но иногда его определение используется для индикации острофазового ответа.

Функция **церулоплазмينا** до конца не выяснена. Он содержит около 90% меди сыворотки, хотя металл прочно связан с белком и обмен его затруднен; поэтому транспортную функцию белка нельзя считать основной.

Церулоплазмин — это сывороточная оксидоредуктаза, оксидаза. В настоящее время подтверждено его участие в острофазовом ответе, способность инактивировать свободные радикалы — высокореактивные химические агенты с неспаренными электронами (например $\text{OH}^\cdot$), образующиеся из кислорода и способные вызывать повреждение тканей. Свободные радикалы образуются при «взрывах» окислительного метаболизма, наблюдаемых во время фагоцитоза. Важная роль церулоплазмينا связана также с участием этого белка в окислении аскорбиновой кислоты, адреналина, ДОФА и других веществ.

Уровни церулоплазмينا в плазме (и соответственно уровни меди) обычно низки при **болезни Коновалова-Вильсона**. Это наследственное состояние, характеризующееся накоплением меди в пече-

ни (причина цирроза) и в базальных ганглиях мозга (причина хореа-атетоза). Уровни церулоплазмينا в плазме очень чувствительны к эффектам эстрогенов и часто повышаются при беременности или при пероральном введении эстрогенов. Увеличение содержания церулоплазмينا специфично для меланомы и шизофрении.

Другие белки плазмы, имеющие клиническое значение

β_2 -микроглобулин синтезируется большинством тканей организма и является частью системы антигенов лейкоцитов человека (HLA), определяемой на поверхности клеток. β_2 -микроглобулин — небольшой белок (ММ 11800 Да), который может фильтроваться клубочками. В норме он почти полностью реабсорбируется и расщепляется в проксимальных канальцах, хотя реабсорбция снижается при нарушении функции канальцев. Поэтому β_2 -микроглобулин определяется в моче как индикатор повреждения канальцев, хотя он менее стабилен, чем ретинолсвязывающий белок. Уровни β_2 -микроглобулина в сыворотке увеличиваются при хронической почечной недостаточности вследствие снижения клубочкового клиренса. Определение уровней белка также используется для мониторинга миеломы.

Система **комплемента** включает группу белков, функция которых заключается в элиминации чужеродных антигенов из организма. Они активируются классическими или альтернативными путями. Классический путь инициируется комплексами антиген-антитело, тогда как альтернативный путь активируется продуктами классического пути или стимуляцией бактериальными компонентами. Активированный комплемент усиливает лизис бактерий и стимулирует хемотаксис фагоцитов. При этом также увеличивается проницаемость капилляров, что способствует проникновению клеток и белков, в частности иммуноглобулинов, в поврежденные области. Определение компонентов системы комплемента, в частности C_3 и C_4 , проводится при исследовании болезни иммунных комплексов, например системной красной волчанке и мезангиокапиллярном гломерулонефрите.

В диагностике заболеваний большое значение имеет комплексная оценка изменений всех белковых фракций плазмы. Для определенных групп заболеваний изменения белкового спектра плазмы достаточно характерны. Предложены различные классификации протеинограмм, одна из которых предлагает выделять следующие типы изменений белкового спектра плазмы:

- соответствующие *острым воспалительным процессам* — снижение уровня альбумина, повышение концентрации α_1 - и α_2 -глобулинов;
- соответствующие *хроническому воспалению* — умеренное снижение уровня альбумина, выраженное увеличение α_2 -, γ -глобулинов;
- отражающие *нарушения функции почечного фильтра* — значительное понижение альбумина, увеличение α_2 -, β -глобулинов, умеренное снижение γ -глобулина;

- отражающие **злокачественные новообразования** — резкое снижение альбуминов при значительном возрастании всех глобулиновых фракций (наиболее высокий уровень β -глобулинов);
- **γ -глобулиновые плазмацитомы;**
- **β -глобулиновые плазмацитомы.**

Белки в цереброспинальной жидкости

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) — это ультрафильтрат плазмы, который в норме содержит низкие уровни белка (0,1—0,4 г/л), хотя более высокие уровни (до 0,6 г/л) характерны для пожилых людей и новорожденных. Альбумин является основным белком, представленным в нормальной ЦСЖ. Загрязнение ЦСЖ кровью может происходить во время люмбальной пункции, и это может быть причиной определяемого существенного повышения концентрации белка, так как уровень белка в плазме в 100 раз превышает уровень в ЦСЖ. Концентрация белка повышается при менингите; в основном в связи с увеличением проницаемости, вызываемым менингеальным воспалением, хотя синтез IgG и секреция белков в ЦСЖ также вносит небольшой вклад. Более высокие уровни содержания белка в сравнении с вирусным менингитом наблюдаются при пиогенных и туберкулезных заболеваниях. Увеличение содержания белка в ЦСЖ отмечается при опухолях мозга и достигает при этом очень высоких уровней (>5 г/л). Высокие уровни белка наблюдаются также при нарушении нормальной циркуляции ЦСЖ (синдром Фройна).

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулины, являющиеся антителами, представляют собой гетерогенную группу белков плазмы, продуцируемую В-лимфоцитами. Большинство из них определяются в γ -области при электрофоретическом разделении, хотя некоторые определяются в β - и α_2 -областях. В настоящее время идентифицированы 5 классов иммуноглобулинов (табл. 23), имеющих подобное строение.

Таблица 23

Характеристика основных классов иммуноглобулинов

Параметры	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Молекулярная масса	150 000	160 000 + димер	900 000	185 000	200 000
Число субъединиц иммуноглобулина	1	1 или 2	5	1	1
Тяжелые цепи	γ	α	μ	δ	ϵ
Легкие цепи	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ

Параметры	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Число антигенсвязывающих сайтов	2	2,4	5	2	2
Концентрация в сыворотке	7—16 г/л	0,7—4 г/л	0,4—2 г/л	<0,04 г/л	<0,5 мг/л

Каждая молекула иммуноглобулина содержит 4 полипептидные цепи: две «тяжелые» (ММ 50000—75000 Да) и две «легкие» (ММ 22000 Да), связанные между собой дисульфидными мостиками. Тяжелые цепи (γ , α , μ , δ , ϵ) специфичны для определенных классов иммуноглобулинов (классы иммуноглобулинов названы по типу их тяжелых цепей Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E), в то время как два типа легких цепей (κ и λ) присутствуют во всех классах иммуноглобулинов. Схематически иммуноглобулины имеют γ -образную структуру, «руки» которой (**Fab фрагменты**) содержат легкие цепи и части тяжелых цепей, а также содержат антигенсвязывающие сайты. Стержень молекулы (**Fc фрагмент**) содержит участки тяжелых цепей, ответственен за взаимодействие с другими компонентами иммунной системы, например компонентом или клетками Т-хелперами (рис. 62).

Иммуноглобулин G

Приблизительно 75% иммуноглобулинов плазмы представлены IgG — основным классом антител, продуцируемых при вторичном ответе.

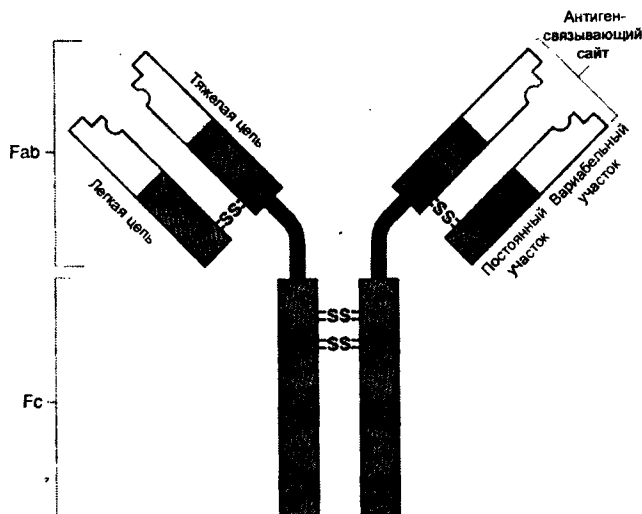


Рис. 62. Структура иммуноглобулина

IgG лучше, чем другие иммуноглобулины, диффундирует во внесосудистое пространство, а также проходит через плаценту, обеспечивая пассивный иммунитет новорожденным в первые недели жизни.

Имуноглобулины нейтрализуют бактериальные токсины и связываются с микроорганизмами, усиливают фагоцитоз.

Имуноглобулин А

IgA — сновной класс антител в секретах, таких, как слеза, слюна, респираторные секреты, мочеполовые и желудочно-кишечные секреты. Имуноглобулины существуют в виде одиночных иммуноглобулиновых единиц или в виде димеров, связанных секреторной единицей (ММ 60000) и дополнительной пептидной цепью (J-цепь, ММ 20000). IgA покрывают микроорганизмы и угнетают их способностью прикрепляться к поверхности слизистых оболочек.

Имуноглобулин М

IgM — основной класс антител, секретируемых на ранних стадиях первичного иммунного ответа. Эти иммуноглобулины являются полимерами пяти иммуноглобулиновых единиц, объединенных вокруг J-цепи. Они в основном прикреплены к поверхности сосудов и являются эффективными цитолитическими антителами.

После рождения уровни IgM прогрессивно растут, так как новорожденные подвергаются антигенному стимулированию. Определение IgM у новорожденных используется как индикатор внутриматочной инфекции.

Имуноглобулин D

Имуноглобулины D определены на поверхности неактивированных В-лимфоцитов, где они, вероятно, выполняют функцию рецепторов для антигенов. Концентрация иммуноглобулинов данного типа в плазме очень низка.

Имуноглобулин Е

Имуноглобулины Е представляют собой антитела, связанные с поверхностью тучных клеток. В плазме IgE присутствуют в незначительных количествах. Связывание антигена приводит к дегрануляции тучных клеток с высвобождением активных аминов (гистамин), повышающих реакции гиперчувствительности.

Гипергаммаглобулинемии

Увеличение уровней иммуноглобулинов может быть результатом стимуляции многих клонов В-клеток (*поликлональная гипергаммаглобулинемия*), относительно небольшого числа клонов (*олигоклональная*) или являться следствием моноклональной пролиферации (*парапротеинемия*).

Поликлональная гипергаммаглобулинемия

Стимуляция многих клонов В-клеток приводит к образованию широкого спектра антител, которые проявляются диффузным увели-

чением полосы γ -глобулинов на электрофореграмме. Острые и хронические инфекции, аутоиммунные заболевания и хронические заболевания печени приводят к такому типу ответа.

Эти состояния могут вызывать увеличение какого-либо одного доминирующего класса иммуноглобулинов, хотя их определение редко применяется в диагностике.

Олигоклональная гипергаммаглобулинемия

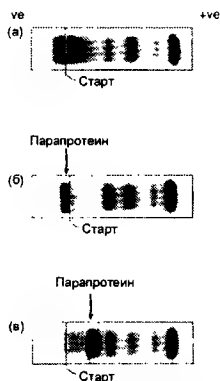
Иногда в ответ на антигенное стимулирование вырабатывается более ограниченный спектр антител, что проявляется образованием дискретных полос в γ -глобулиновом регионе электрофореграммы. Электрофоретическая картина может напоминать парапротеинемию, хотя при олигоклональной гипергаммаглобулинемии определяются оба типа легких цепей.

Моноклональная гипергаммаглобулинемия

Пролиферация одиночного клона В-клеток приводит к синтезу одного типа иммуноглобулинов, что проявляется дискретной плотной полосой на электрофореграмме (парапротеин или М-полоса) (рис. 63).

Парапротеины, по сути дела, являются двойниками нормальных иммуноглобулинов; они могут быть связаны с любым классом иммуноглобулинов. Эти белки отличаются от нормальных сывороточных белков по физико-химическим свойствам и биологической активности. По данным ВОЗ, чаще всего встречаются парапротеины класса IgG (70—80%), реже IgA (13—18%) и еще реже IgD или IgE. Хотя встречаются и доброкачественные причины образования парапротеинов, более характерными является злокачественная пролиферация В-клеток (табл. 24). При хронической лимфатической лейкемии и лимфоме парапротеинемия встречается довольно редко.

Таблица 24



Причины парапротеинемии

Злокачественные

- Миелома
- Плазмацитома
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Лимфома (не Ходжкина)

Доброкачественные

Рис. 63. Электрофорез белков сыворотки

а) норма

б) и в) сыворотка с парапротеином

Множественная миелома

Множественная миелома является наиболее частой причиной парапротеинемии. Обычно это диссеминированная малигнизация плазматических клеток, хотя изолированные нарушения (плазмацитомы) также встречаются в клинической практике. Множественная миелома вызывает широкий спектр патологических нарушений (табл. 25).

У большинства больных секретируются значительные количества основных иммуноглобулинов, обычно IgG или IgA, которые будучи синтезированными отдельным клоном содержат только один класс легких цепей. Количество продуцируемых иммуноглобулинов и, соответственно, их концентрация в плазме связаны с массой опухолевой ткани. Продуцироваться могут фрагменты иммуноглобулинов, включающие димеры свободных легких цепей (**белок Бенс-Джонса**). Они определяются приблизительно в 50% случаев заболевания, а в 20% случаев эти белки могут быть единственными аномальными белками. Характерным является определение белков Бенс-Джонса в моче, так как они обладают молекулярной массой 44000 и фильтруются почечными клубочками.

Таблица 25

Симптомы миеломы

Симптомы	Причина
Клинические • Боли в костях • Анемия • Рекуррентные инфекции • Почечная недостаточность • Гипервискозный синдром	Пролиферация опухоли, патологические переломы Замещение костного мозга Снижение уровня нормальных иммуноглобулинов Протеинурия, гиперкальциемия, гиперурикемия, амилоидоз Гиперпротеинемия
Биохимические • Высокие уровни общего белка сыворотки • Низкие уровни иммуноглобулинов сыворотки • Протеинурия • Синдром Фанкони • Уремия • Гиперкальциемия	Синтез парапротеинов Подавление синтеза иммуноглобулинов опухолью Белки Бенс-Джонса Повреждение почечных канальцев Почечная недостаточность Деструкция скелета

Редко миеломы продуцируют только тяжелые цепи. Одним из нечастых осложнений миеломы является амилоидоз — состояние, вызываемое отложением в тканях фиброзного белка. Отложения белка при амилоидозе могут быть нескольких типов, но при миеломе они в основном связаны с легкими цепями.

Множественная миелома

- Множественная миелома вызывается злокачественной пролиферацией В-клеток.
- Боли в костях и анемия — наиболее частые клинические признаки миеломы.
- Продуцируемые аномальные белки включают моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) и белки Бенс-Джонса (димеры легких цепей).

Макроглобулинемия Вальденстрема

В основе заболевания лежит озлокачествление плазматических клеток, продуцирующих IgM. В отличие от миеломы это состояние не вызывает болей в костях и гиперкальциемию, но характеризуется лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Основные клинические симптомы связаны с повышением вязкости крови, вызванной гиперпротеинемией. IgM приводит к большей вязкости плазмы, чем эквивалентные концентрации IgG. Гипервискоземия лежит в основе нарушений кровообращения в капиллярах, что вызывает головную боль, утомляемость, визуальные нарушения, ретинопатию и повышенную склонность к тромбозу. Приблизительно 6% IgM-парапротеинов являются криоглобулинами. Лечение, кроме химиотерапии, включает плазмаферез для удаления парапротеинов. Прогноз при этом заболевании более благоприятен, чем при миеломе.

Доброкачественная парапротеинемия

Некоторые парапротеины доброкачественны, хотя такой прогноз скорее исключение, и состояния, первоначально проявляющиеся как доброкачественные, могут приводить к злокачественной симптоматике. Критерии, подтверждающие доброкачественную парапротеинемию, включают отсутствие клинических симптомов, таких, как боли в костях, характерных для миеломы. При доброкачественной парапротеинемии концентрации парапротеинов в крови не превышают 10 г/л, отсутствует протеинурия Бенс-Джонса, биопсия костного мозга нормальная, отсутствуют литические поражения костей.

Криоглобулины

Криоглобулины — это иммуноглобулины, осаждающиеся при охлаждении до 4°C и вновь растворяющиеся при нагревании до 37°C. Приблизительно 50% криоглобулинов являются парапротеинами, тогда как другие представляют собой комплексы иммуноглобулинов. Появление криоглобулинов чаще всего связано с ревматоидными

причинами. Многие криоглобулины просто представляют клинический интерес, хотя некоторые, осаждающиеся при температуре более 22°C, могут вызывать клинические симптомы. Такой температуры ткани могут достигать в экстремальной ситуации при холодной погоде, и криоглобулинемия — одна из причин феномена Рейно (эпизодических ишемических болей в конечностях при холодной погоде).

Исследования при парапротеинемии

Для установления наличия моноклональных групп белков необходимо электрофоретическое исследование сыворотки. Парапротеины обычно располагаются в зоне α_2 - γ . В диагностическом плане важным является определение концентраций парапротеинов в крови, так как высокие или повышенные уровни свидетельствуют о вероятности малигнизации процесса. Свидетельством возможной малигнизации также является снижение концентрации других иммуноглобулинов. Мочу необходимо исследовать на наличие белков Бенс-Джонса, являющихся чувствительным показателем малигнизации. Осложнения миеломы включают гиперкальциемию и нарушение функции почек, что требует соответствующих аналитических процедур. Наличие нарушений функции почек, также как и анемия, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Высокие уровни β_2 -микроглобулина сыворотки также свидетельствуют о неблагоприятном течении, так как β_2 -микроглобулин отражает и массу опухоли, и степень нарушения функции почек.

Иммунодефицитные состояния

Концентрации иммуноглобулинов, за исключением IgG, очень низки при рождении и постепенно возрастают в период детства. Синтез иммуноглобулинов может нарушаться в результате врожденных или приобретенных нарушений (табл.26). **Врожденные иммунодефицитные состояния** представляют собой гетерогенную группу синдромов, варьирующих по тяжести от значительной недостаточности гуморального и клеточного иммунитета до частичных дефектов гуморального иммунитета, затрагивающих один или два класса иммуноглобулинов. Пациенты с дефектами гуморального иммунитета страдают от рекуррентной бактериальной инфекции, а также от частых случаев вирусной инфекции. Снижение концентраций одного или большего числа классов иммуноглобулинов — более частая аномалия, хотя широкие референтные интервалы, определяемые у взрослых, делают затруднительным различение нижних пределов нормы и патологии.

В дополнение к определению концентраций иммуноглобулинов диагностика иммунодефицитных состояний предполагает оценку специфических антител, компонентов системы комплемента и цитологические исследования.

Причины гипогаммаглобулинемии

Тип	Причина
Физиологическая	Уровни IgA и IgM низки при рождении
Генетическая	X-связанная агаммаглобулинемия Bruton
Приобретенная	• Недостаточное питание • Малигнизация • Инфекции (СПИД и другие) • Иммуносупрессоры (азатиопирин, циклоспорин)

Вторичные иммунодефицитные состояния встречаются чаще, чем первичные. Для новорожденных характерен физиологический иммунодефицит, более выраженный у недоношенных детей, так как трансплацентарный перенос IgG происходит в последний триместр беременности. Сниженная продукция нормальных иммуноглобулинов часто определяется при лимфоидных опухолях, к которым относятся множественная миелома, болезнь Ходжкина и хроническая лимфатическая лейкемия. Продукция иммуноглобулинов также подавляется стероидными и цитотоксическими лекарственными препаратами. Организм может терять иммуноглобулины и в результате состояний, сопровождающихся потерей белка, — нефротического синдрома или энтеропатии.

ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ

Ферменты, находящиеся в плазме крови, могут быть разделены на две группы:

- выполняющие специализированные функции в крови, например ферменты системы свертывания крови;
- ферменты, обычно являющиеся внутриклеточными компонентами или секреторными веществами (например ферменты ЖКТ).

Исследованиям в клинике обычно подлежат ферменты второй группы — внутриклеточные и секреторные. Уровень этих ферментов в крови в норме низок, так как из-за своей большой молекулярной массы ферменты не проходят через клеточные мембраны. К увеличению активности этих ферментов в плазме приводит повреждение ткани — источника ферментов или пролиферация клеток, продуцирующих фермент (рис. 64).

В большинстве случаев активность ферментов измеряется в сыворотке, хотя иногда для исследований используются другие жидкости, такие, как моча и секреты пищеварительного тракта.

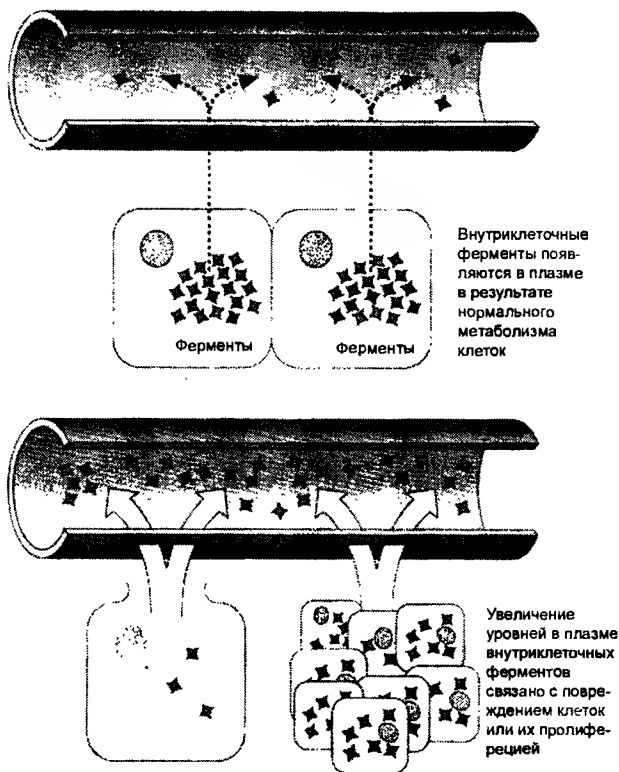


Рис. 64. Уровни внутриклеточных ферментов в плазме

В основном при патологических состояниях определяется повышение активности ферментов в биологических жидкостях, хотя клеточные ферменты часто могут быть и дефицитными, например при врожденных метаболических нарушениях.

Факторы, влияющие на активность ферментов сыворотки

Активность ферментов в сыворотке зависит от соотношения между скоростью их поступления из тканей, наличием ингибиторов и скоростью удаления ферментов (рис. 65).

Скорость поступления ферментов в кровь. Основными факторами, влияющими на скорость поступления ферментов в кровь, являются скорость синтеза, количество ферментпродуцирующих клеток и повреждение клеток.

- **Синтез фермента.** Скорость синтеза ферментов обычно увеличивается при состояниях, сопровождающихся поражением печени. Билиарная обструкция вызывает увеличение синтеза ферментов, локализованных в сети гепатобилиарного дерева.

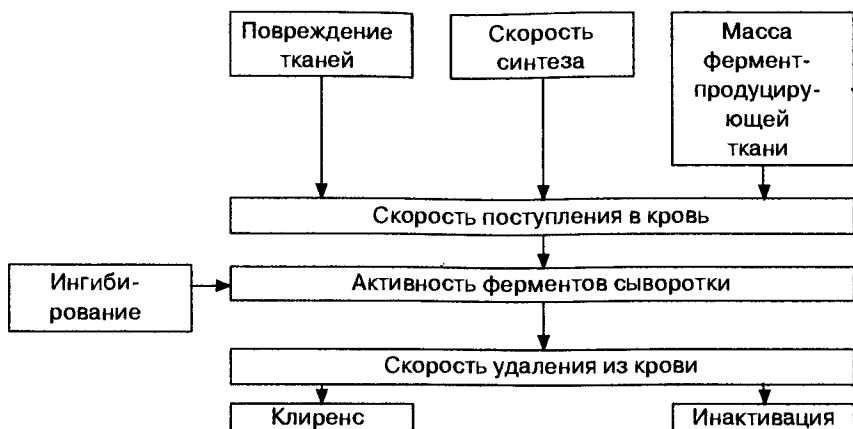


Рис. 65. Факторы, влияющие на уровни ферментов сыворотки

Некоторые фармакологические агенты индуцируют увеличенный синтез ферментов гепатоцитами, например антиконвульсантные препараты, особенно фенobarбитал и фенитоин.

- **Количество ферментпродуцирующих клеток.** Сывороточная щелочная фосфатаза, поступающая из костей, отражает остеобластную активность. Ее активность увеличена, например, у детей или при патологии костей, характеризующейся повышенной остеобластной активностью. Плацента продуцирует щелочную фосфатазу, вызывая повышение уровня фермента в третьем триместре. Метастатическая карцинома простаты приводит к повышению уровней кислой фосфатазы.
- **Повреждение клеток.** Увеличенные количества ферментов могут поступать из тканей при воспалительных, некротических или метаболических повреждениях, приводящих к увеличению уровней ферментов в сыворотке. Примерами могут быть повышение активности трансаминаз при гепатитах, креатинкиназы при инфаркте миокарда.

Ингибиторы ферментов. Наличие в сосудистом русле ингибиторов ферментов оказывает незначительное влияние на определяемые уровни активности. Исключение составляют фосфорорганические яды, которые необратимо ингибируют холинэстеразу.

Клиренс ферментов. Активность сывороточных ферментов также определяется скоростью удаления ферментов из сосудистого русла. В основе этого процесса лежат разрушение ферментов протеиназами и удаление их ретикуло-эндотелиальной системой. Почечная экскреция ферментов незначительна, за исключением амилазы, которая из-за своих размеров может очищаться почками. Постоянное

повышение уровней сывороточной амилазы наблюдается при хронической почечной недостаточности.

Специфичность измерения ферментативной активности

Многие ферменты, используемые с диагностической целью, продуцируются более чем одной тканью, что потенциально ограничивает их диагностическую специфичность. Так, увеличение уровня сывороточной креатинкиназы может происходить при инфаркте миокарда и заболеваниях скелетной мускулатуры, увеличение лактатдегидрогеназы также может вызываться различными причинами.

Повышение специфичности энзимологических исследований достигается тремя путями:

- интерпретацией результатов исследований в свете клинической картины;
- выполнением набора тестов;
- определением изоферментов.

Результаты тестов и клиническая картина. Активность сывороточной аспартаттрансаминазы может повышаться при инфаркте миокарда и гепатите. Различия в клинической картине позволяют установить источник повышения активности фермента в сыворотке.

Набор тестов. Исследования редко выполняются изолированно, и выполнение различных тестов может помочь в дифференциальной диагностике заболеваний. Так, активность щелочной фосфатазы увеличивается при холестазе и заболеваниях костей. При холестазе часто увеличиваются и уровень билирубина, и активность трансаминаз, тогда как этого не происходит при заболеваниях костей. Источник повышения уровня щелочной фосфатазы может быть идентифицирован с помощью определения активности γ -глутамилтрансферазы, высокая активность которой выявляется при холестазе. При заболеваниях костей уровень активности этого фермента находится в пределах нормы.

Изоферменты. Множественные формы фермента (изоферменты) имеют схожую каталитическую активность, но различную структуру. Изоферменты являются органоспецифичными веществами и могут использоваться в идентификации пораженного органа или ткани. Гетерогенность некоторых изоферментов определяется различными белковыми субъединицами, кодируемыми различными генами. В клинической практике нашли широкое применение определение активности изоферментов лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и других ферментов.

Изоферменты могут дифференцироваться благодаря физико-химическим свойствам (могут разделяться электрофоретически), иммунохимическим свойствам (иммуноопределение) или химическим свойствам (различная активность по отношению к определенным субстратам или чувствительность к ингибиторам).

Основные ферменты, представляющие клинический интерес

Фосфатазы

Кислая фосфатаза. Это лизосомальный фермент с оптимумом $\text{pH} = 3,5\text{—}5,5$. Самым богатым источником кислой фосфатазы (КФ) является предстательная железа, хотя значительные количества фермента также найдены в эритроцитах, печени, селезенке и тромбоцитах. Диагностически изменение активности КФ используется для мониторинга **метастатической карциномы простаты с метастазами в кости** — уровень сывороточной КФ повышается приблизительно в 20% случаев, если опухоль железы ограничена, и в 80% случаев — при распространенной опухоли. Повышение активности сывороточной КФ может также наблюдаться при других заболеваниях простаты.

Небольшое количество КФ высвобождается в кровяное русло при исследовании простаты *per rectum*, и поэтому для анализа ферментативной активности кровь должна браться перед этим исследованием. КФ также увеличивается и при других состояниях:

- гемолизе;
- заболеваниях костей;
- гиперпаратиреозе;
- метастатической карциноме молочной железы;
- лимфобластном лейкозе.

Простатические причины могут быть дифференцированы от непростатических эффектами ингибиторов КФ. Тартрат ингибирует простатический фермент, тогда как формальдегид ингибирует КФ из других источников.

Простатоспецифический антиген (ПСА) — это фермент, обнаруживаемый в простатической ткани и увеличивающийся в сыворотке в большинстве случаев метастатической карциномы. Однако это менее специфичное определение, чем исследование активности КФ, так как ПСА увеличивается у многих пациентов с доброкачественной простатической гипертрофией.

Кислая фосфатаза

- Основной источник сывороточной КФ — ткань простаты и эритроциты.
- Активность сывороточной КФ увеличивается у 80% пациентов с метастатической карциномой простаты.
- ПСА более чувствителен, но менее специфический индикатор метастатической простатической карциномы.

Щелочная фосфатаза (ЩФ). Фермент катализирует гидролиз эфиров фосфорной кислоты при $\text{pH} = 9,0\text{—}10,0$. ЩФ обнаруживается в высоких концентрациях в печени, костях, кишках, плаценте и почках,

хотя, за исключением беременных женщин, основные источники сывороточного фермента — это гепатобилиарное дерево и остеобласты.

Причины увеличения сывороточной ЩФ представлены в таблице 27.

Таблица 27

Причины увеличения активности щелочной фосфатвзы в сыворотке

Физиологические • Детский организм • Период полового созревания • Беременность
Заболевания костей • Гиперпаратиреоидизм • Остеомаляция • Остеомиелит • Болезнь Пэджета (деформирующий остит) • Остеогенная саркома • Заживление переломов
Гепатобилиарные заболевания • Холестаз • Обтурационная желтуха • Цирроз • Гепатиты
Другие причины • Карцинома бронхов

Физиологическое увеличение уровня фермента наблюдается во время периодов активного роста костей, особенно у детей и подростков. Уровни фермента во время второго и третьего триместра беременности увеличиваются приблизительно вдвое по сравнению с нормой у взрослых. Патологическое увеличение сывороточной ЩФ наблюдается в основном при заболеваниях гепатобилиарного дерева и костей. Иногда уровень ЩФ повышается у пациентов с малигнизацией, не связанной с патологией печени или костей. Эти особые изоферменты Регана, названные по имени пациента, у которого они были описаны, похожи на плацентарную ЩФ и обычно происходят из карциномы бронхов.

Уровень ЩФ может повышаться в отсутствие других биохимических отклонений или клинических данных, характеризующих источник повышения активности фермента. Ткань-источник фермента может быть идентифицирована определением изоферментов ЩФ (костного, печеночного, плацентарного, кишечного или почечного) или определением активности других ферментов, обычно γ -глута-

милтранспептидазы, активность которых растет параллельно с ростом билиарной ЩФ.

Уровни ЩФ при заболеваниях обычно повышаются. Однако значительное понижение ЩФ определяется при врожденном состоянии — гипосфатезии, при хроническом гломерулонефрите, гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, накоплении радиоактивных веществ в костях.

Щелочная фосфатаза

- Основной источник сывороточной ЩФ — гепатобилиарное де-рево и кости.
- Увеличение активности костной ЩФ связано с увеличенной остеобластной активностью.
- Увеличение ЩФ при заболеваниях печени в основном связано с холестазом.

Трансаминазы

АСТ, аспарагиновая трансаминаза Фермент катализирует перенос аминогруппы от аспарагиновой кислоты на α -кетоглутарат с образованием щавелево-уксусной кислоты и глутамата. АСТ широко представлена в тканях; к богатым источникам фермента относятся сердце, печень, скелетные мышцы и почки. Наибольшие количества фермента найдены в эритроцитах. Причины повышения активности АСТ в сыворотке указаны в таблице 28.

Таблица 28

Причины увеличения активности АСТ в сыворотке

Ошибки определения • Гемолиз
Заболевания печени • Гепатиты • Гепатонекроз любой этиологии • Холестаз
Заболевания сердца • Инфаркт миокарда
Заболевания скелетных мышц • Травмы • Миопатии

Основное применение исследование активности АСТ нашло при диагностике инфаркта миокарда, заболеваний печени и мышц. В цитозоле и митохондриях печени определяются различные изоферменты АСТ, но идентификация изоферментов АСТ редко используется в клинической практике.

АЛТ, аланиновая трансаминаза — фермент, катализирующий перенос аминогруппы от аланина на α -кетоглутарат с образованием

пировиноградной кислоты и глутамата. АЛТ широко распространена в тканях, хотя наибольшие количества определяются в печени. Меньшие количества фермента обнаруживаются в сердце. Изменения активности АЛТ более специфичны для заболеваний печени, чем изменения активности АСТ. Активность АЛТ в сыворотке повышается при острых гепатитах, циррозах печени. При вирусных гепатитах активность АЛТ может изменяться за 1—4 недели до клинических признаков заболевания и за 7—10 дней до максимального повышения билирубина в крови.

Резкое снижение активности АЛТ может определяться при разрыве печени или в поздние сроки тотального гепатонекроза.

γ-Глутамилтранспептидаза

γ-глутамилтранспептидаза (γ-глутамилтрансфераза, ГГТП) — фермент, катализирующий перенос γ-глутамильных групп с γ-глутамильных пептидов на другие пептиды или аминокислоты — определяется в некоторых тканях, среди которых почки — наиболее богатый источник фермента. Значительные количества фермента присутствуют в печени и поджелудочной железе. Наибольшее диагностическое значение исследование активности ГГТП находит в диагностике заболеваний гепатобилиарного дерева. Сывороточная ГГТП иногда повышается после инфаркта миокарда. ГГТП — это микросомальный фермент, синтез которого индуцируется этанолом и определенными лекарственными препаратами, например антиконвульсантами. У 70—80% пациентов, злоупотребляющих алкоголем, может определяться умеренное повышение уровней ГГТП в сыворотке даже в отсутствие гепатоцеллюлярных заболеваний. Более существенное повышение уровня ГГТП наблюдается при наличии алкогольных заболеваний печени. ГГТП — менее чувствительный индикатор гепатобилиарных заболеваний, чем трансаминазы, но более чувствительный показатель холестаза, когда увеличение активности фермента может предварять увеличение активности щелочной фосфатазы.

Амилаза

Определение активности амилазы, продуцируемой поджелудочной железой и слюнными железами, является основным диагностическим тестом при острых абдоминальных болях. Самые высокие уровни фермента, более чем в 10 раз, превышающие норму, наблюдаются при острых панкреатитах. Уровни, превышающие норму более чем в 5 раз, но менее, чем в 10 раз, могут наблюдаться при других причинах острого живота, особенно при перфоративной пептической язве или непроходимости кишечника. Более чем 5-кратное превышение может наблюдаться при острой почечной недостаточности; более умеренное повышение (в 2—3 раза выше нормы) — при хронической почечной недостаточности, что объясняется сниженным почечным клиренсом фермента.

Пониженный ренальный клиренс также является объяснением **макроамилаземии**, доброкачественного состояния, при котором амилаза циркулирует в форме полимера или комплексирована с иммуноглобулином. В такой форме фермент является большим для прохождения через гломерулы, и его активность в сыворотке может повыситься в 3—5 раз.

Снижение активности амилазы наблюдается при аутоиммунных заболеваниях слюнных желез, панкреонекрозе, отравлении мышьяком, барбитуратами.

Амилаза

- Основной источник сывороточной амилазы в норме — слюнные железы.
- Основной источник повышенной активности сывороточной амилазы — поджелудочная железа.
- 10-кратное превышение уровней сывороточной амилазы предположительно свидетельствует об остром панкреатите.

Холинэстеразы

В организме человека определяются два типа холинэстераз: «истинная» холинэстераза (ацетилхолинэстераза, АХЭ) и псевдохолинэстераза (ПХЭ). Эритроциты и нервная ткань особенно богаты АХЭ, тогда как ПХЭ синтезируется в основном в печени, и значительные ее количества высвобождаются в сыворотку. АХЭ расщепляет ацетилхолин, ПХЭ гидролизует как холин, так и нехолиновые эфиры.

Исследование активности АХЭ проводят для определения **чувствительности к суксаметонию**. Суксаметоний (сколин) — это миорелаксант с кратковременным действием (3—4 мин у большинства субъектов), используемый для процедуры эндотрахеальной интубации. Суксаметоний приводит к пролонгированной деполяризации моторных окончаний и предотвращает ответ на ацетилхолин. В норме суксаметоний быстро расщепляется АХЭ. Однако иногда лекарство активно более длительный период, что вызывает апноэ, длящееся в течение нескольких часов. Это состояние часто вызывается электролитным дисбалансом и дегидратацией, наблюдаемыми при генетически детерминированной атипии АХЭ.

ПХЭ синтезируется в печени, и уровни сывороточной ПХЭ часто снижаются при заболеваниях печени.

Фосфорорганические инсектициды ингибируют обе холинэстеразы, и определение активности ферментов может использоваться для скрининга отравления.

Креатинкиназа

Креатинкиназа (КК) катализирует фосфорилирование креатина. Самым богатым источником КК является скелетная мускулатура, тогда как сердечная мускулатура и мозг содержат умеренные

количества фермента. Исследование активности КК проводится при заболеваниях мышц, когда основным изоферментом в сыворотке является КК-ММ, и при инфаркте миокарда, когда доминирует изофермент КК-МВ.

Лактатдегидрогеназа

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) содержится в большинстве тканей и, следовательно, измерение ее общей активности является неспецифичным. Повышение общей активности ЛДГ в сыворотке наблюдается при инфаркте миокарда, лейкозах, тромбоцитопении, повреждениях печени вирусной, токсической и травматической природы. Большую диагностическую ценность имеет определение изоферментов ЛДГ. Определяются 5 форм изоферментов, которые в различных пропорциях встречаются в тканях. В крови представлены следующие изоферменты: ЛДГ₁ — 30—36%, ЛДГ₂ — 40—50%, ЛДГ₃ — 14—20%, ЛДГ₄ — 0—4%, ЛДГ₅ — 0—2%.

Основное диагностическое применение исследования активности ЛДГ связано с инфарктом миокарда, когда определяются кардиоспецифические ферменты — ЛДГ₁.

Уровень ЛДГ₂ повышается в сыворотке при остром лимфобластном лейкозе, мегалобластической анемии, ЛДГ₃ — при доброкачественных опухолях женских половых органов, остром лимфобластном лейкозе, ЛДГ₄ — при поражениях печени, ЛДГ₅ — в острой фазе ревматизма, при кардиосклерозе и значительных поражениях почек.

Ферментодиагностика различных заболеваний

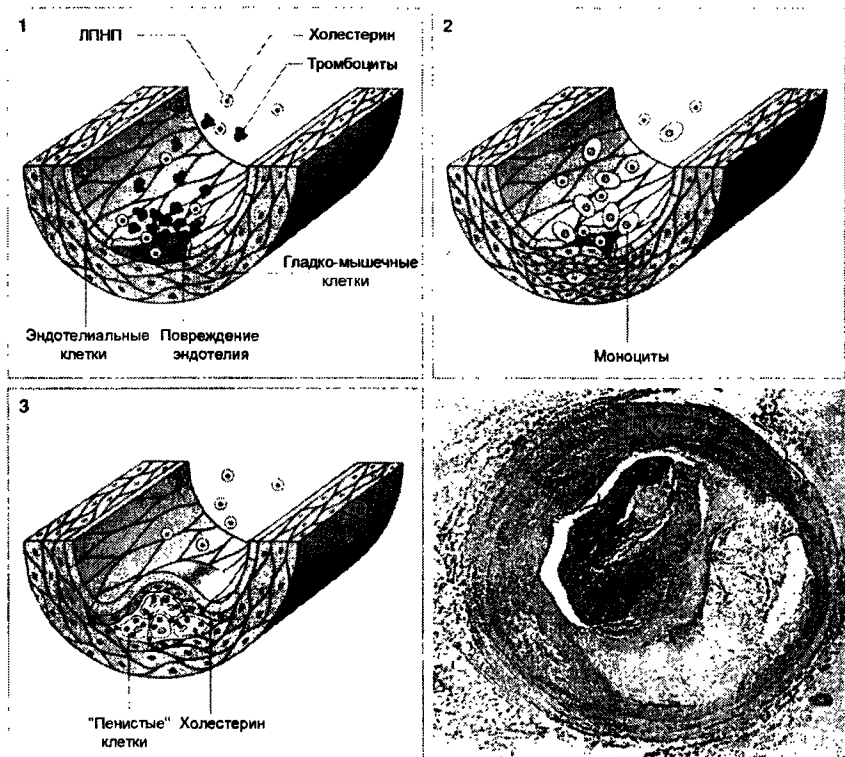
Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда, также известный как коронарный тромбоз, — одна из ведущих причин смертности и заболеваемости у взрослых. Диагноз «инфаркт миокарда» обычно ставится на основании клинической картины (острые загрудинные боли), характерных изменений ЭКГ и на основании выявления в сыворотке крови кардиоспецифических ферментов.

Инфаркт миокарда развивается при снижении обеспечения сердечной мышцы кровью ниже критического уровня. Это обычно происходит в результате разрушения атероматической бляшки с последующим тромбозом коронарных сосудов. Инфаркт миокарда необязательно является следствием. Снижение коронарной перфузии может быть результатом сужения просвета сосудов атероматической бляшкой (рис. 66). Клинические симптомы при таких состояниях менее выражены (нерезкие загрудинные боли).

Диагностика

Определение кардиоспецифических ферментов в сыворотке — очень чувствительный диагностический критерий при инфаркте мио-



**Рис. 66. Развитие атеромы в коронарных артериях
(внизу справа — гистопрепарат)**

карда. Уровень ферментов повышается в 95% случаев. Однако, если клиническая картина и ЭЭГ являются характерными для инфаркта миокарда, ферментодиагностика имеет меньшее значение. Роль ферментодиагностики более значима в следующих случаях:

- **Клиническая картина атипична.** Особенно если характерные загрудинные боли отсутствуют.
- **Пациент доставлен в стационар спустя определенное время после приступа.**
- **Наличие затруднений в интерпретации ЭКГ.** Наличие аритмии или предшествовавшего инфаркта миокарда часто приводят к подобным ситуациям.

Биохимические исследования дополняют ЭКГ-диагностику. В диагностике и мониторинге инфаркта миокарда наиболее употребительны три фермента:

- креатинкиназа;

- аспартаттрансаминаза;
- лактатдегидрогеназа.

Появление в сыворотке указанных ферментов обычно связано с некротическими явлениями в сердечной мышце и довольно редко встречается при стенокардии.

Динамика активности указанных ферментов в сыворотке после инфаркта миокарда представлена на рисунке 67.

Уровни КК повышаются быстро, достигая минимума к 24 часам. В неосложненных случаях КК возвращается к норме в течение 3 суток. Более быстрое падение КК также позволяет диагностировать реинфаркт, который иногда происходит у пациентов в клинике.

Уровни АСТ и ЛДГ повышаются медленнее по сравнению с КК. Сывороточная АСТ возрастает, достигая максимума к 48 часам и возвращаясь к норме через 5—7 суток. Уровень ЛДГ достигает максимума на 3—4 сутки.

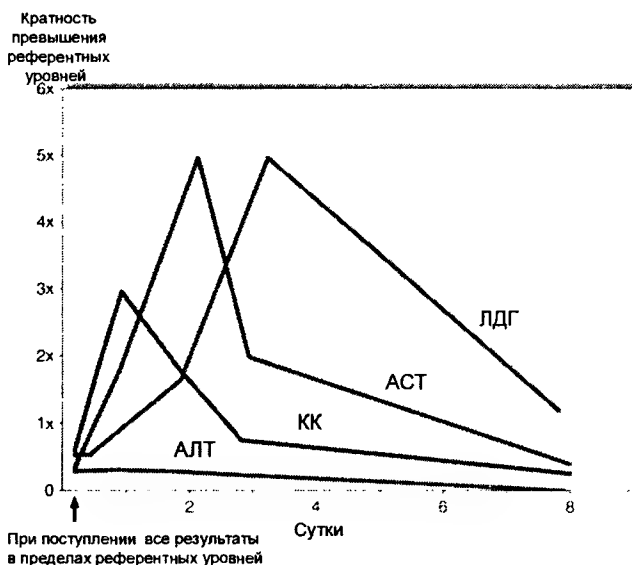


Рис. 67. Ферменты сыворотки при неосложненном инфаркте миокарда

Необходимо помнить, что в первые 4 часа после инфаркта уровни ферментов могут и не повышаться.

Несмотря на то, что существует зависимость между размером очага инфаркта и количеством ферментов, высвобождаемых в плазму, использование уровней ферментов для оценки тяжести инфаркта не имеет широкого применения на практике.

Креатинкиназа также высвобождается из поврежденных скелетных мышц. Хотя изофермент кардиомиоцитов подобен изоферменту скелетных мышц (КК-ММ), сердечные клетки содержат и другие КК-изоферменты (КК-МВ). Этот изофермент является наиболее специфичным индикатором повреждения сердечной мышцы, и именно его увеличение используется в диагностике инфаркте миокарда.

АСТ и АЛТ. Высвобождение АСТ не является специфичным для инфаркта миокарда, так как оно наблюдается и при многих острых патологических повреждениях печени и скелетных мышц. Фермент АЛТ иногда определяется как часть «сердечных ферментов» (рис. 67), но чаще используется в диагностике патологии печени.

У 25% пациентов с легочной эмболией — состоянием, требующим дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда, — отмечается загрудинная боль. У этих пациентов повышается концентрация АСТ, а также отмечается повышение уровня ЛДГ.

Лактатдегидрогеназа подобно другим ферментам используется в диагностике инфаркта миокарда. ЛДГ не является кардиоспецифическим ферментом, так как обнаруживается и в печени и в эритроцитах. Имеются существенные отличия между ЛДГ₁-изоферментом в сердце и ЛДГ₅-изоферментом в печени, но нужно учитывать, что эритроциты также содержат изофермент ЛДГ₁. Поэтому кровь, взятая для определения активности ЛДГ при подозрении на инфаркт миокарда, не должна подвергаться разделению для предотвращения гемолиза, который может существенно изменить уровни ЛДГ.

Другие биохимические индикаторы инфаркта миокарда

Миоглобин определяется в течение 1—3 часов после инфаркта. Определение этого белка может быть самым ранним индикатором инфаркта, и поэтому определение его должно проводиться у пациентов, поступивших в приемное отделение.

Тропонины I и Т. Сердечные тропонины I и Т — высокочувствительные и специфические маркеры острого инфаркта миокарда. Подобно КК-МВ они высвобождаются из поврежденных кардиомиоцитов в течение 3—12 часов после инфаркта, но удерживаются на высоком уровне более продолжительное время.

Тропонин Т возвращается к норме в течение 2-х недель, тогда как уровень тропонина I восстанавливается через 5—10 дней.

Тропонины успешно применяются в диагностике инфаркта миокарда и в диагностике риска возникновения инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией.

Инфаркт миокарда

- Для постановки диагноза «инфаркт миокарда» должны иметь место как минимум два из перечисленных условий:
 - резкая загрудинная боль;
 - ЭКГ картина инфаркта;
 - высвобождение кардиоспецифических ферментов.

- В диагностике инфаркта миокарда применяется определение в сыворотке КК, АСТ и ЛДГ.
- Изофермент КК-МВ является более специфическим индикатором повреждения кардиомиоцитов, чем общая КК, и может определяться в сыворотке сразу после инфаркта.
- Сердечные тропонины используются как специфические маркеры инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии.

Ферментодиагностика при заболеваниях мышц

Скелетные мышцы — богатый источник нескольких ферментов: КК, АСТ, АЛТ, альдолазы и ЛДГ.

Измерение активности общей КК широко применяется в исследовании поражения мышц, что наиболее показательно, когда имеет место некроз мышечных волокон, особенно при миодистрофии, полимиозитах и рабдомиолизе.

Уровень мышечных ферментов обычно нормален при периферических нейропатиях и нейромышечных расстройствах, но он медленно увеличивается при заболеваниях моторных нейронов.

Миодистрофии — это группа генетически детерминированных дегенеративных поражений мышц. **Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия** — это X-связанное рецессивное заболевание, вызываемое аномальным геном и характеризующееся прогрессирующей с пятилетнего возраста слабостью мышц. Подъем активности КК происходит перед началом клинических симптомов, и уровень фермента в 10 раз превышает норму, хотя затем на более поздних стадиях заболевания снижается.

Сывороточная дистрофия Беккера — более доброкачественная форма псевдогипертрофической мышечной дистрофии с более поздним началом, чаще поражающая мужчин в репродуктивном возрасте. Картина повышения активности КК подобна описанной ранее. Меньшие подъемы активности фермента обычно наблюдаются при других формах миодистрофий, а иногда, например при **миотонической дистрофии**, уровень сывороточной КК может быть нормальным.

Ферментодиагностика при заболеваниях печени

В качестве индикатора гепатоцеллюлярного повреждения используется АЛТ. Гепатоцеллюлярные заболевания характеризуются умеренным повышением ЩФ и ГГТП (в 3 раза выше нормы), если они не сопровождаются обструктивными процессами. При холестазах наблюдаются более высокие уровни ферментов в сыворотке, что связано с увеличенным синтезом ЩФ и ГГТ в клетках билиарных канальцев, с соллюбилизацией ферментов и высвобождением их в кровяное русло. Это наблюдается при интра- и экстрагепатической обструкции, когда уровни активности указанных ферментов могут быть в 5—10 раз выше нормы.

Ферментодиагностика при заболеваниях костей

Уровень сывороточной ЩФ как индикатор остеобластной активности обычно нормален при остеопорозе, тогда как при остеомалации и рахите наблюдается увеличение активности фермента. Преходящие увеличения наблюдаются при переломах костей.

Пациенты с первичным или вторичным гиперпаратиреозом могут проявлять повышенную активность ЩФ при вовлечении в процесс костей.

Как первичные, так и вторичные опухоли костей приводят к увеличению активности ЩФ, обычно до 5-кратного возрастания, хотя более высокие уровни наблюдаются редко (в частности при остеогенной саркоме).

Ферментодиагностика при гематологических нарушениях

Активность ферментов эритроцитов может быть аномальной в результате врожденного дефицита или в результате приобретенных заболеваний. Часто врожденные дефекты являются причиной гемолитической болезни или метгемоглобинемии. Многие генетические варианты глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы являются причиной дефектной ферментативной активности. Они относительно часты у африканской и средиземноморской популяции людей и приводят к гемолизу после применения оксидантных лекарственных препаратов, таких, как примахин или употребления бобов. Гемолитическая анемия может вызываться другими ферментативными дефектами, включающими изменения пируваткиназы, глутатионсинтетазы, гексокиназы и ферментов гликолиза.

Ферменты эритроцитов иногда определяются при диагностике дефицита витаминов, например активность транскетолаз измеряется при дефиците тиамина.

Повышение активности сывороточной ЛДГ обнаруживается при различных гемолитических нарушениях, включающих мегалобластические анемии и лейкомии.

Тканевые ферменты

Определение тканевых ферментов обычно используется при диагностике врожденных метаболических нарушений. Исследованию подлежат биоптаты специфических тканей.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Печень играет важную роль в обмене белков, углеводов и липидов. Клетки печени метаболизируют, детоксицируют и экскретируют эндогенные и экзогенные вещества. Важной функцией печени

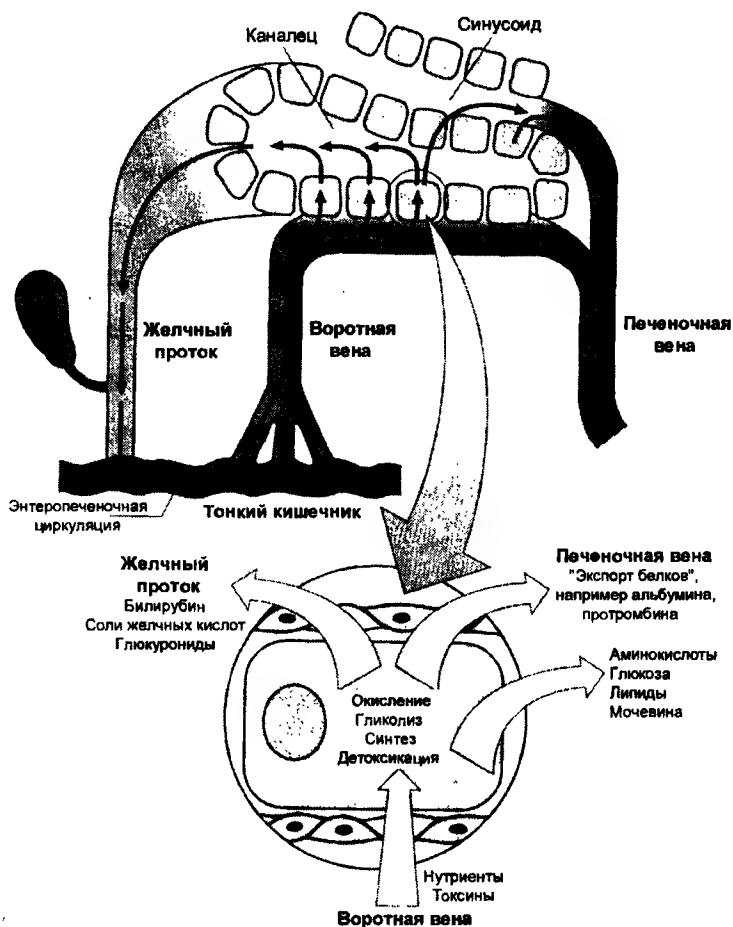


Рис. 68. Функции печени

является синтез белков плазмы. В печени также синтезируются желчные кислоты, необходимые для переваривания и всасывания жиров. Гликолиз, цикл Кребса, синтез и распад аминокислот, реакции окислительного фосфорилирования — все эти процессы представлены в гепатоцитах, богатых митохондриями (рис. 68). В печени представлены два основных типа клеток: гепатоциты или паренхиматозные клетки, составляющие около 60% всей клеточной массы, и Купферовы клетки, входящие в состав ретикуло-эндотелиальной системы и составляющие 30% от всех клеток печени.

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И МЕТОДЫ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функции печени в норме

Функции печени и методы их оценки представлены в таблице 29.

Таблица 29

Функции печени и методы их оценки

Функции	Методы оценки
Обмен углеводов • Глюконеогенез • Утилизация лактата • Обмен галактозы	Уровень глюкозы в крови, продукция глюкозы печенью Уровень лактата в крови Способность к элиминации галактозы
Обмен белков и аминокислот • Синтез белков плазмы • Мочевина • Метаболизм аммиака	Концентрация белков плазмы Уровень мочевины сыворотки Уровень аммиака крови
Обмен липидов • Метаболизм липопротеинов • Гидроксирование витамина D • Синтез желчных кислот	Уровень липидов и липопротеинов сыворотки Уровни 25-гидроксиколекальциферола Уровни желчных кислот в сыворотке, тесты на мальабсорбцию жиров
Детоксикация и экскреция • Обмен билирубина • Экскреция ксенобиотиков • Метаболизм гормонов	Уровни билирубина в сыворотке, билирубин и уробилиноген в моче Экскреция аминопирина, экскреция бромсульфалеина Определение гормонов, оценка электролитного баланса

Обмен углеводов

Выход глюкозы из печени поддерживает уровень сахара крови в промежутках между приемами пищи; основными источниками глюкозы при этом являются гликоген (гликогенолиз) и глюконеогенез (из лактата, аланина и глицерина). Печень также превращает в глюкозу галактозу и фруктозу.

Обмен аминокислот и белков

Аминокислоты, получаемые из пищи и образующиеся при катаболизме белков тканей, поступают в печень. В печени некоторые из них дезаминируются или трансаминируются до кетокислот, другие метаболизируются до мочевины и аммиака. В печени также синтезируется большинство белков плазмы (за исключением иммуноглобулинов, синтезируемых лимфоидной тканью).

Обмен липидов

Печень играет важную роль в обмене липидов. Она извлекает из сосудистого русла остатки хиломикронов и синтезирует ЛПОНП. Липопротеины промежуточной плотности превращаются печеночной липазой в ЛПНП. На поверхности гепатоцитов находится большое количество ЛПНП-рецепторов. В печени синтезируются предшественники ЛПНП, также как и фермент **лецитин-холестерин ацилтрансфераза (ЛХАТ)**, превращающий предшественники в функциональные ЛПНП-частицы. Роль печени в обмене липидов включает также продукцию кетоновых тел из незатерифицированных жирных кислот, секрецию холестерина в желчь, гидроксирование витамина D в 25-гидроксистероид кальциферол.

Обмен желчных кислот

Основными желчными кислотами являются холевая и хенодезоксихолевая кислоты, синтезируемые из холестерина только в печени. Они секретируются в желчь, и большая их часть вновь возвращается в печень по кровотоку из кишечника в печень. Синтез новых желчных кислот регулируется количеством «реутилизированных» кислот. Кишечная микрофлора дегидроксилирует первичные желчные кислоты до вторичных кислот — дезоксихолевой и литохолевой. Дезоксихолевая кислота реабсорбируется и возвращается в печень, в то время как почти вся литохолевая кислота выводится с калом.

Конъюгация и детоксикация

Конъюгация и детоксикация билирубина в печени подробно описаны ниже. К другим веществам, подвергающимся в печени детоксикации и конъюгации, относятся стероидные гормоны и лекарственные препараты.

Оценка функций печени

Под тестами оценки функций печени обычно подразумеваются измерения компонентов крови, свидетельствующих о наличии и типе поражения печени. В повседневной клинической практике для этого

используется определение уровня билирубина, активности ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы) в образцах сыворотки. Определение концентрации сывороточного альбумина также может быть одним из показателей заболеваний печени. Эти биохимические определения могут помочь в дифференциации следующих состояний:

- обструкция билиарного тракта;
- острое гепатоцеллюлярное повреждение;
- хронические заболевания печени.

Концентрация общего билирубина сыворотки и активность сывороточной щелочной фосфатазы свидетельствует о холестазах, блокаде оттока желчи.

Концентрация альбумина сыворотки является одним из существенных показателей синтетической способности печени, хотя на уровень альбумина влияют и многие другие факторы.

Билирубин

Билирубин является конечным продуктом обмена гема, железосодержащего протопорфирина, находящегося в основном в гемоглобине (рис. 69). Источником гема, кроме того, служит миоглобин, гемсодержащие ферменты. В ретикуло-эндотелиальной системе ежедневно образуется около 450 мкмоль билирубина, 80% которого об-

разуется в результате распада «изношенных» эритроцитов, а 20% образуется из миоглобина, цитохромов дыхательной цепи и при распаде предшественников эритроцитов в красном костном мозге.

Неконъюгированный (непрямой, надпеченочный) билирубин. Билирубин является липофильным веществом, поэтому перед экскрецией он подвергается конъюгации, которая осуществляется ферментами печени. Неконъюгированный билирубин транспортируется плазмой в связанной с белками (преимущественно альбумином) форме. В таком виде билирубин может переноситься на другие белки, например белки мембран. Этим объясняется нейротоксичность билирубина при чрезмерном повышении его уровней у новорожденных, что может приводить к устойчивому повреждению мозга.

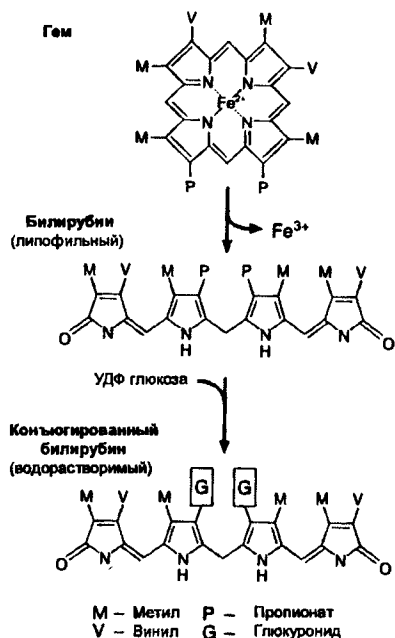


Рис. 69. Структура билирубина

В нормальных условиях связь билирубина с белками довольно прочная, несмотря на то, что ионы водорода, жирные кислоты, некоторые лекарственные вещества (например салицилаты и сульфаниламиды) могут конкурировать с билирубином за связи с белком. Благодаря своим свойствам неконъюгированный билирубин не фильтруется в клубочках почек и в норме не содержится в моче.

Конъюгированный (прямой, подпеченочный) билирубин. Связь билирубина с белком предотвращает его легкий захват тканями, хотя печень избирательно связывает неконъюгированный билирубин, по-видимому, благодаря наличию специальных рецепторов. Внутриклеточный транспортный белок переносит билирубин в гранулярную эндоплазматическую сеть, где **уридилдифосфатглюкуронилтрансфераза** конъюгирует большую часть билирубина с глюкуроновой кислотой, образуя билирубин-моно- и диглюкурониды, которые в большей степени растворимы в воде, чем неконъюгированный билирубин. Конъюгированный билирубин экскретируется в желчь. Нормальная желчь содержит около 25% билирубин-моногокуронида и 75% диглюкуронида, здесь же определяются следы неконъюгированного билирубина (рис. 70).

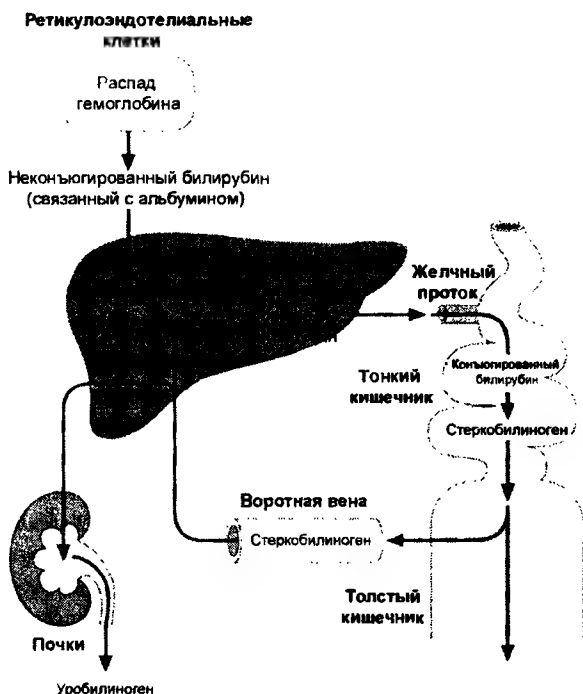


Рис. 70. Метаболизм билирубина

Основными функциональными составляющими желчи являются желчные соли, участвующие в переваривании жиров и всасывании продуктов гидролиза липидов из тонкого кишечника.

Определение концентрации желчных кислот в сыворотке — более чувствительный показатель транспортной функции печени, чем измерение уровня общего билирубина.

Конъюгированный билирубин является полярным веществом и, следовательно, не всасывается в тонком кишечнике. В дистальных отделах подвздошной и ободочной кишок конъюгаты билирубина атакуются бактериями, деконъюгируются и превращаются в группу бесцветных продуктов, уро- и стеркобилиногенов (иногда называемых **стеркобилиногенами**), которые быстро окисляются с образованием уро- и стеркобилинов, окрашивающих каловые массы. Часть стеркобилиногенов абсорбируется и опять резкскретируется из организма с желчью. Небольшие количества этих тетрапирролов обнаруживаются в моче, где они носят название **уробилиноген**. При блокаде билиарного тракта билирубин не экскретируется и его концентрация в сыворотке возрастает. У пациента развивается желтуха.

Билирубин

- Билирубин образуется при разрушении гема в ретикуло-эндотелиальной системе.
- Билирубин транспортируется кровью в связанном с альбумином виде в печень, где конъюгируется и выводится.
- Неконъюгированный билирубин не растворим в воде, конъюгированный билирубин — растворим в воде.

Трансаминазы

Определение активности двух трансаминаз — АЛТ и АСТ, широко используется в клинической практике как чувствительный, неспецифический показатель острого поражения гепатоцитов, независимо от его этиологии. Причины поражения печени включают гепатит, вне зависимости от генеза поражения, токсические повреждения, нарушения при шоке, тяжелой гипоксии, острой сердечной недостаточности и других нарушениях. АЛТ — более специфичный индикатор заболеваний печени, чем АСТ, но последняя более чувствительна, так как содержится в печени в большем количестве.

Щелочная фосфатаза

Увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) при заболеваниях печени является результатом увеличенного синтеза фермента клетками, расположенными в желчных канальцах, обычно в ответ на холестааз, который может быть интра- и внепеченочным. Холестааз, даже непродолжительный, приводит к увеличенной активности фермента, по крайней мере вдвое превышающей нормальный уровень. Высокая активность ЩФ может также наблюдаться при инфильтра-

тивных заболеваниях печени (например опухолях). Это также характерно для цирроза.

Печень не является единственным источником активности ЩФ. Умеренные количества ЩФ представлены в костях, тонком кишечнике, плаценте и почках. В норме в крови активность ЩФ определяется в основном ферментом, поступающим из печени и костей, и небольшим количеством фермента из кишечника. Плацентарная ЩФ определяется в материнской крови в третьем триместре беременности.

Иногда причина повышения ЩФ не может быть установлена достаточно быстро. В этих случаях может проводиться определение изоферментов: печеночные и костные изоферменты разделяются электрофорезом. Кроме того, печеночное происхождение ЩФ сыворотки подтверждается повышением активности ГГТП (см. ниже).

Лактатдегидрогеназа

Уровень ЛДГ часто возрастает при гепатоцеллюлярной дисфункции, хотя на практике определение активности этого фермента редко используют в диагностике заболеваний печени из-за низкой специфичности показателя (фермент широко распространен в организме).

γ-Глутамилтранспептидаза

γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП) — это микросомальный фермент, широко представленный в тканях, особенно таких, как печень и почечные каналцы.

Активность ГГТП в плазме резко повышается (иногда более, чем в 50 раз) при холестазах и является показателем печеночной недостаточности. Увеличение активности ГГТП наблюдается также у лиц, употребляющих алкоголь, даже в отсутствие явной патологии печени. Индуцировать активность фермента могут такие лекарственные вещества, как фенитоин. При остром поражении печени изменение активности ГГТП параллельно изменениям активности трансаминаз.

Белки плазмы

Альбумин — это основной белок, синтезируемый печенью. Период его полужизни в плазме составляет 15—19 дней, и поэтому значительное падение концентрации альбумина при резком снижении синтеза в печени развивается медленно. Гипоальбуминемия — это в основном симптом тяжелых хронических заболеваний печени, хотя это состояние также может наблюдаться и при тяжелом остром поражении печени.

Протромбиновое время, которым измеряется активность определенных факторов свертывания, вырабатываемых печенью, иногда используется как индикатор синтетической функции печени. Протромбин обладает очень коротким временем полужизни, и увеличенное протромбиновое время может быть ранним индикатором гепатоцеллюлярного повреждения.

Как мера тяжести заболевания печени иногда используется общая концентрация сывороточных глобулинов.

α -Фетопротеин (АФП) синтезируется печенью плода. У взрослых в норме АФП в плазме находится в низких концентрациях (< 20 мкг/л). Определение уровня АФП является диагностическим тестом гепатоцеллюлярной карциномы, при которой концентрация белка в сыворотке увеличивается в 80—90% случаев. АФП также используется как маркер опухолей из зародышевых клеток.

Другие белки, такие как **α_1 -антитрипсин и церулоплазмин** определяются при диагностике специфических заболеваний печени.

Оценка функций печени

- Оценочные пробы обычно включают определение билирубина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.
- Повышенная активность АСТ и АЛТ свидетельствует о гепатоцеллюлярном повреждении.
- Увеличение концентрации билирубина и повышение активности ЩФ свидетельствует о наличии холестаза, блокаде оттока желчи.
- Измерение γ -глутамилтранспептидазы может быть свидетельством индукции гепатоцеллюлярного фермента лекарственными веществами или алкоголем.

ЖЕЛТУХА

Желтуха представляет собой желтое неестественное окрашивание кожи или склер. Это связано с присутствием в плазме билирубина в концентрациях, превышающих 40 мкмоль/л. В норме концентрация билирубина в плазме менее 22 мкмоль/л. Схема метаболизма билирубина была представлена на рис. 70.

Имеются три основные причины повышения уровня билирубина в крови:

- Скорость синтеза билирубина повышена и превышает выделительную способность печени (**гемолитическая, надпеченочная желтуха**).
- Угнетение конъюгационных и/или выделительных механизмов в печени — снижается способность печени метаболизировать синтезируемый в нормальных количествах билирубин (**печеночная, гепатоцеллюлярная желтуха**).
- Обструкция билиарной системы, препятствующая оттоку желчи (**холестатическая, подпеченочная, механическая, обструкционная желтуха**).

Патогенез желтухи

Причины желтухи представлены в таблице 30.

Причины желтухи

Тип	Механизм	Причина
Надпеченочная	Неэффективный эритропоэз	Пернициозная анемия Талассемия
	Усиленный распад эритроцитов	Гемолиз Внутренние кровотечения
Гепатоцеллюлярная	Незрелость ферментов конъюгации	Желтуха новорожденных
	Наследственные нарушения Транспорта билирубина	Заболевание Гилберта Синдром Криглера-Найяра Синдром Ротора Синдром Дубина-Джонсона
	Генерализованная дисфункция гепатоцитов	Гепатит Портальный цирроз
	Индукцированная лекарственными препаратами	Парацетамол Изониазид
Холестатическая	Внутрипеченочная	Гепатит Цирроз желчных путей Анаболические стероиды Фенотиазины Злокачественные заболевания печени
	Внепеченочная	Желчные камни Опухоли желчевыводного протока Сдавления желчевыводного протока Карцинома головки поджелудочной железы

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

Чаще всего надпеченочная желтуха вызывается повышенным разрушением эритроцитов — как зрелых клеток, так и их предшествен-

ников (неэффективный эритропоэз). Разрушение зрелых клеток может быть результатом гемолиза или следствием утилизации крови после внутренних кровотечений, например в поврежденных мягких тканях. Неэффективный эритропоэз имеет место при пернициозной анемии (нарушение созревания эритроцитов) или талассемии (аномальная структура гемоглобина). Гипербилирубинемия при надпочечной желтухе является следствием накопления неконъюгированного билирубина, который не выводится почками. Развитие желтухи связано с превышением даже усиленной конъюгационной способности печени. При этом возрастает поступление билирубина из печени в кишечник. Продуцируется большое количество уробилиногена, уровень которого в моче повышается.

Надпеченочная желтуха

- Чаще всего связана с гемолитическими заболеваниями.
- Билирубин не выделяется с мочой.
- Концентрация уробилиногена в моче возрастает.

Гепатоцеллюлярная желтуха

Врожденные нарушения транспорта билирубина приводят к желтухе из-за несовершенного поглощения, сниженной конъюгации или ослабленного выведения билирубина. Генерализованная гепатоцеллюлярная дисфункция может иметь место при гепатитах и декомпенсированных печеночных циррозах. Патогенез желтухи в этих случаях сложен, свой вклад вносят нарушения захвата, внутриклеточного транспорта, сниженная конъюгация билирубина. Лекарственные вещества могут вызывать гепатоцеллюлярные повреждения в связи со своей дозозависимой гепатотоксичностью (например парацетамол) или идиосинкратической чувствительностью (например изониазид). Если гипербилирубинемия вызвана нарушением конъюгации, билирубин не конъюгируется и отсутствует усиление потока билирубина через печень. Следствием этого является то, что отсутствует билирубинурия и уровень уробилиногена в моче не повышен. При наличии генерализованной дисфункции захват билирубина печенью снижается и, следовательно, большее его количество экскретируется почками. Билирубин в сыворотке может быть конъюгированным или неконъюгированным, так как могут быть дефектными УДФ-глюкуронилтрансфераза и внутриклеточный транспорт билирубина. Если скорость конъюгации превышает экскреторную способность, в крови повышается уровень конъюгированного билирубина и он может экскретироваться с мочой. Такое иногда случается при выздоровлении после острого вирусного гепатита.

Гепатоцеллюлярная желтуха

- Причиной желтухи, вызванной дисфункцией гепатоцитов, может быть избирательное нарушение транспорта или генерализованная клеточная дисфункция.

- При этом типе желтухе в крови возрастает уровень как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина.
- Билирубин и избыток уробилиногена могут обнаруживаться в моче.

Холестатическая желтуха

Холестатическая желтуха может быть результатом препятствия оттоку желчи от гепатоцитов в двенадцатиперстную кишку. Она может вызываться поражениями в самой печени (внутрипеченочный холестаз) или в желчных каналах и головке поджелудочной железы (внепеченочный холестаз). Поэтому термин «холестатическая» более предпочтителен термину «подпеченочная», так как в нем содержится объяснение причины данного состояния.

Внутри- и внепеченочный холестаз могут быть отдифференцированы ультразвуковым исследованием или биопсией печени, но не оценочными пробами функций печени.

Внутрипеченочный холестаз часто является результатом генерализованной гепатоцеллюлярной дисфункции, развивающейся, например, при гепатите или декомпенсированном циррозе печени. Это состояние также является симптомом первичного билиарного цирроза. Блокировать ветви желчного дерева могут злокачественные опухоли. Некоторые лекарственные препараты, такие, как анаболические стероиды, фенотиазины и сульфонилмочевина, могут приводить к внутрипеченочному холестазу.

Внепеченочная обструкция часто является результатом опухолей главных желчевыводных путей, опухоли головки поджелудочной железы и увеличения лимфоузлов в воротах печени. К обструкции желчных протоков также могут приводить желчные камни или склерозирующий холангит.

Желтуха вызывается нарушением выведения и накоплением конъюгированного билирубина, фильтрующегося в клубочках и появляющегося в моче. Вместе с тем, билирубин в моче может и не определяться, возможно потому, что изменения в процессах конъюгации приводят к образованию менее водорастворимого билирубина, связанного с альбумином. При полной обструкции билирубин не поступает в кишечник, уробилиноген не образуется и не определяется в моче. При этих условиях стул ахоличен. Однако при преходящей обструкции уробилиноген может определяться в моче, а каловые массы могут иметь окраску.

Холестатическая желтуха

- Холестаз может вызываться поражениями внутри и вне печени.
- Желтуха вызывается конъюгированным билирубином.
- Билирубин определяется в моче.

Дифференциальная диагностика

Причины и особенности желтух суммированы на рисунке 71 и в таблице 31.

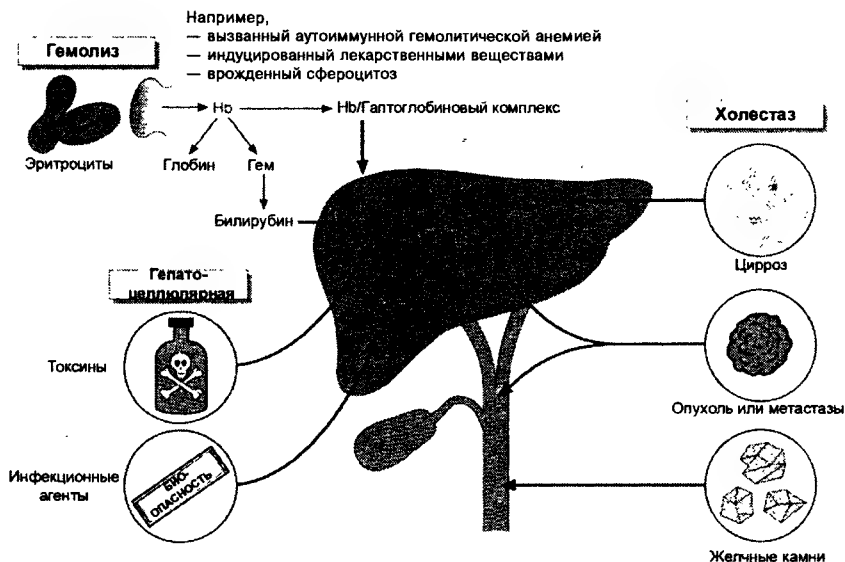


Рис. 71. Причины желтухи

Таблица 31

Дифференциальная диагностика желтух

Признаки	Гемолитическая желтуха	Гепатоцеллюлярная желтуха	Холестатическая желтуха
Тип билирубина	Неконъюгированный	Смешанный	Конъюгированный
Уровень билирубина	обычно < 75 мкмоль/л	Билирубин ↑ позднее	Билирубин может быть ↑↑↑
Билирубин в моче	нет	есть	есть
Уробилиноген в моче	увеличен	увеличен	снижен
Активность ферментов	ЛДГ ↑	АСТ+АЛТ ↑↑ ЩФ ↑ позднее	ЩФ обычно в 3 раза больше нормы, АСТ, АЛТ+ЛДГ обычно умеренно ↑

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Острые заболевания печени

Острые заболевания печени связаны с одной из трех причин:

- интоксикация;
- инфекционное поражение;
- неадекватная перфузия.

Биохимические исследования

Биохимическими маркерами поражения печени являются АСТ и АЛТ. Повышение уровня сывороточного билирубина и ЩФ свидетельствуют о наличии холестаза. О прогрессировании заболевания или о выздоровлении можно судить по результатам печеночных тестов.

Интоксикации

Повреждение печени может развиваться после контакта с различными фармакологическими и химическими агентами. Для некоторых из этих веществ токсический эффект предсказуем и зависит от дозы, тогда как токсичность других связана с идиосинкразией отдельных индивидуумов.

Наиболее распространенными токсинами для печени являются парацетамол и тетрахлорид углерода. Они метаболизируются intactной печенью в небольших количествах; высокие концентрации указанных веществ, их токсические метаболиты приводят к деструкции гепатоцитов с массивным высвобождением ферментов. Способность

Кратность превышения
верхнего предела
референтных уровней



Рис. 72. Картина печеночных тестов при воздействии *Amanita phalloides* (высоко токсичного мухомора)

печени противодействовать интоксикации снижается, если имеет место повреждение ее алкоголем, недостаточным питанием или другими хроническими заболеваниями.

Некоторые растительные и грибковые токсины могут вызывать катастрофические и фатальные повреждения печени в течение 48 часов (рис. 72).

Третья группа токсинов, приводящих к острой гепатоцеллюлярной недостаточности, опасна только для определенных, предрасположенных к ней индивидуумов. К этим веществам относятся вальпроат натрия — антикон-

вульсантный препарат, проявляющий токсичность у некоторых детей, и анестетик галотан.

Основные токсины и лекарственные препараты, вызывающие повреждение печени, приведены в таблице 32.

Таблица 32

**Токсические и лекарственные вещества,
вызывающие повреждение печени**

Изменения в печени	Тип повреждения	Вещество
Гепатоцеллюлярное повреждение	Дозозависимое	Тетрахлорид углерода Алкоголь Парцетамол Метотрексат
	Идиосинкратическое	Галотан Антитуберкулезные препараты Трициклические антидепрессанты Вальпроат натрия
Цирроз	Дозозависимое	Алкоголь Метотрексат
Холестаз	Дозозависимое	Анabolicкие стероиды Азathioprine
	Идиосинкратическое	Квартазол Фенотизины Сульфаниламиды
Желчные камни		Эстрогены

Инфекционные поражения печени

Бактерии и вирусы могут вызывать инфекционные гепатиты, являющиеся одной из частых причин смерти. Наиболее распространены **вирусные гепатиты А, В и С**. Гепатит А передается алиментарным путем, тогда как гепатиты В и С передаются с компонентами крови или другими биологическими жидкостями. Вирусный гепатит отличается по тяжести и может быть асимптоматичным с преходящим повышением активности трансаминаз. Основными патогенетическими механизмами различных типов вирусного гепатита являются острое воспаление и гепатонекроз. Симптомы часто неспецифичны и могут включать недомогание, анорексию и тошноту. У пациентов может отсутствовать желтуха, а уровень трансаминаз в сыворотке при этом

может более чем в 20 раз превышать нормальные цифры. Активность трансаминаз сыворотки достигает максимума перед появлением желтухи, развивающейся на 3—4 день выраженной симптоматики; моча становится темной, кал — обесцвеченным. Нарушение экскреции билирубина из гепатоцитов приводит к конъюгированной гипербилирубинемии. Перед началом желтухи повышается уровень уробилиногена в моче, что связано с угнетением захвата вещества печенью. Часто при вирусном гепатите определяется билирубинурия, наблюдается увеличение уровней щелочной фосфатазы (редко превышающее трехкратное увеличение).

Исходы острых заболеваний

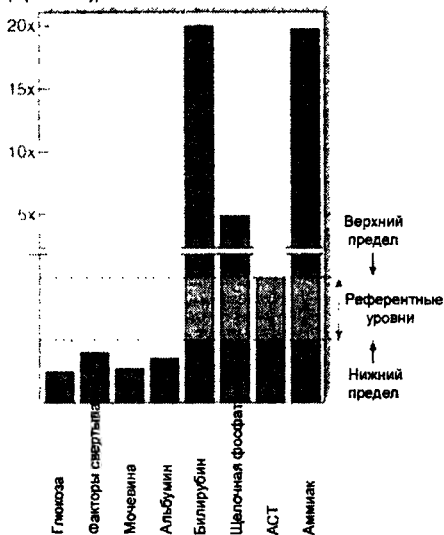
Исходы острого поражения печени могут быть трех видов:

- выздоровление, что наблюдается в большинстве случаев;
- прогрессирование в острую печеночную недостаточность;
- развитие хронического поражения печени.

Печеночная недостаточность

Острая печеночная недостаточность является одним из экстремальных состояний, характеризующихся дисфункцией метаболических процессов, которые не могут компенсироваться какими-либо другими органами.

Кратность превышения
верхнего предела
референтных уровней



В тяжелых случаях наблюдается картина «биохимического срыва». Развивается электролитный дисбаланс, падает концентрация натрия и кальция, могут наблюдаться тяжелые нарушения КОС и гипокликемия.

Печеночная недостаточность может приводить к почечной недостаточности в результате продолжительного действия на гломерулы токсинов, обычно метаболизируемых печенью.

В крови может наблюдаться увеличение уровня аммиака как результат недостаточности детоксикационной функции, нарушения процесса мочевинообразования. На рис. 73 показана картина отклонений, наблюдаемых при печеночной недостаточности.

Рис. 73. Биохимические показатели при печеночной недостаточности

При остром гепатоцеллюлярном повреждении синтез альбумина снижается или прекращается, приводя к гипоальбуминемии и развитию отеков и/или асцита.

Недостаточность синтеза факторов свертывания часто приводит к повышенной склонности к кровотечениям или в тяжелых случаях к внутрисосудистой коагуляции.

Избавление от острого гепатоцеллюлярного поражения может занять несколько недель, в течение которых мониторинг печеночной функции необходим для контроля за течением процесса и для прогноза заболевания.

Хронические заболевания печени

Можно выделить три формы хронического поражения печени:

- алкогольное ожирение печени;
- хронический персистирующий гепатит;
- первичный билиарный цирроз.

Все эти состояния могут прогрессировать в цирроз — заболевание, характеризующееся «сморщиванием» печени с дезорганизацией ее архитектуры и развитием фиброза в оставшейся печеночной ткани (рис. 74).

Цирроз печени

Цирроз представляет собой терминальную стадию хронического поражения печени и редко бывает следствием острого поражения. Наиболее общие причины цирроза включают:

- хроническое избыточное потребление алкоголя;
- вирусные гепатиты (особенно гепатит В);
- наследственные нарушения обмена (гемохроматоз, болезнь Вильсона, галактоземия, тирозинемия, дефицит α_1 -антитрипсина);
- длительный холестаз;
- аутоиммунные заболевания.

Цирроз необратим, хотя у алкоголиков в стадии, предшествующей хронической жировой печени, поддается лечению при отмене алкоголя. Причины этого неясны, но цирроз развивается только у 30% алкоголиков.

Клинические симптомы

Качественные биохимические маркеры цирроза на ранней и стабильной стадиях, длящихся в течение многих лет, отсутствуют. В терминальной стадии симптомы включают:

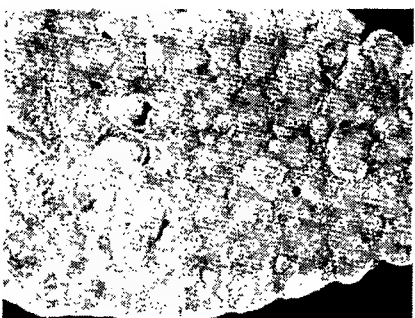
- развитие желтухи;
- энцефалопатию, вызываемую неэкскретируемыми токсинами;



(а)



(б)



(в)

Рис. 74. Вид нормальной и пораженной печени

- (а) Гистопрепарат нормальной печени
- (б) Жировое перерождение печени
- (в) Цирроз печени

- асциты в связи со снижением синтеза альбуминов;
- склонность к кровотечениям;
- терминальную печеночную недостаточность.

Цирротическая печень, однако, имеет функциональный резерв несмотря на макро- и микроскопические нарушения.

Большинство пациентов жалуются на проблемы с усвоением пищи, особенно жирных продуктов, у таких пациентов снижена способность метаболизировать лекарственные вещества. Некоторые пациенты сильно страдают от зуда, вызываемого нарушением билиарной архитектоники, снижением экскреции желчных кислот и их накоплением в коже.

Иммунные реакции у больных циррозом могут угнетаться, что объясняет повышенную предрасположенность пациентов к инфекциям.

Необычные причины цирроза

Цирроз может развиваться у детей как следствие дефицита α_1 -антитрипсина или болезни Коновалова-Вильсона, а у взрослых — вследствие гемохроматоза. **Дефицит α_1 -антитрипсина** может быть причиной желтухи у новорожденных детей, длящейся в течение нескольких недель. В некоторых случаях прогрессирование состояния может привести к ювенильному циррозу.

Гемохроматоз — это нарушение всасывания железа, связанное с его отложением в гепатоцитах и других тканях, что приводит к печеночной недостаточности. Диагностика этого забо-

левания предполагает определение концентрации в сыворотке железа, трансферрина и ферритина.

Болезнь Коновалова-Вильсона — это врожденное заболевание обмена меди, которое приводит к недостаточности экскреции элемента, низкой концентрации церулоплазмينا и отложению меди в печени и других тканях.

Другие поражения печени

Печень является наиболее частым местом вторичного метастазирования первичных опухолей. Симптомом онкологического процесса у этих пациентов может быть желтуха.

К причинам первичной гепатомы относятся цирроз или гепатит, хотя в основе заболевания может лежать и действие растительных канцерогенов, таких, как афлатоксины особых грибков.

Глава 6.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Углеводы широко представлены в организме и обладают метаболической и структурной функциями. Человек способен синтезировать некоторые углеводы из таких субстратов, как глицерин и аминокислоты, но большинство углеводов поступают в организм с растительной пищей. Пищевые углеводы расщепляются в ЖКТ до простых моносахаридов, которые затем всасываются. Крахмал в ЖКТ непосредственно превращается в глюкозу, тогда как фруктоза и галактоза всасываются и превращаются в глюкозу в печени. Глюкоза выполняет роль основного «топлива» для клеточного метаболизма, является предшественником других сахаров, например рибозы (необходимой для синтеза нуклеиновых кислот), углеводных компонентов гликопротеинов и гликозаминогликанов.

Нарушения углеводного метаболизма включают сахарный диабет, гипогликемию и наследственные метаболические заболевания.

ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ

Источники глюкозы крови

Уровень глюкозы крови поддерживается несколькими источниками и механизмами, основными из которых является пища, гликогенолиз и глюконеогенез (рис. 75).

Пища

Потребляемые углеводы включают усваиваемые и неусваиваемые формы (к последним относятся пищевые волокна). Основными усваиваемыми углеводами является крахмал и дисахариды, которые после переваривания всасываются в виде глюкозы, галактозы или фруктозы. Они транспортируются портальной веной в печень, где галактоза и фруктоза превращаются в глюкозу.

Роль печени в обмене углеводов

Печень — важный орган гомеостаза глюкозы. В этом органе после приема пищи запасается избыток глюкозы в виде гликогена; кроме того, гликогенолиз и глюконеогенез, происходящие в этом органе, поддерживают уровни глюкозы крови в период между приемами пищи.

Поступление и выход глюкозы из печени контролируются концентрацией ключевых метаболитов и активностью ферментов. В отличие от большинства внепеченочных тканей глюкоза поступает в клетки

копластические субстраты. Лактат постоянно образуется при окислении глюкозы в мышцах и эритроцитах и превращается в глюкозу в печени (цикл Кори). Аланин образуется в мышцах путем трансаминирования пирувата, продуцируемого из глюкозы при гликолизе. Печень обладает большой способностью к извлечению аланина из крови.

Гормональная регуляция

Концентрация глюкозы в крови в норме поддерживается в достаточно широких пределах: постабсорбтивные уровни — 3,0—4,5 ммоль/л в цельной крови, уровни после приема пищи — 6,5—7,8 ммоль/л. Кроме прямого усиления клеточного захвата глюкозы печенью богатая углеводами пища также влияет на высвобождение ряда гормонов. Инсулин является основным гипогликемическим фактором, тогда как другие гормоны — глюкагон, гормон роста, кортизол и адреналин — обладают противоположным действием: они противодействуют эффектам инсулина и усиливают глюконеогенез.

Инсулин

Инсулин — это гормон, содержащий 51 аминокислотный остаток и имеющий две цепи, связанные дисульфидными мостиками. Он синтезируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы первоначально как пре-прогормон, быстро превращающийся в проинсулин путем ограниченного протеолиза (удаления пептида).

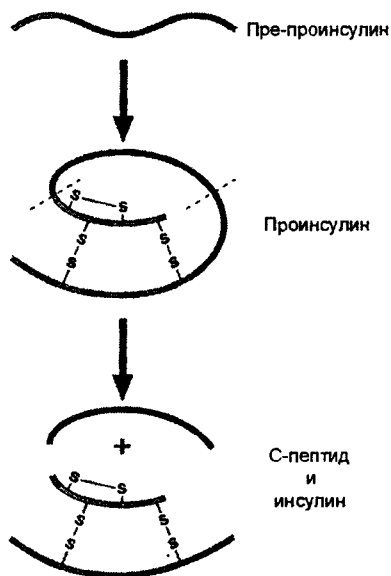


Рис. 76. Инсулин и С-пептид

Проинсулин содержит две цепи инсулина, связанные пептидом. Проинсулин далее в клетках расщепляется с образованием эквимольных количеств активного инсулина и С-пептида (рис. 76), которые хранятся в гранулах, секретирующихся экзоцитозом. Глюкоза стимулирует высвобождение инсулина; эта секреция более интенсивна в ответ на пероральное поступление глюкозы по сравнению с внутривенным введением. Это связано с тем, что гормоны ЖКТ, секретируемые в ответ на поступление пищи, в частности желудочный ингибиторный полипептид (синоним, глюкозозависимый инсулинотропный пептид), потенцируют эффект глюкозы. Глюкагон и аминокислоты, в частности аргинин и лейцин, также стимулируют секрецию инсулина. Вагусная стимуляция об-

легчает высвобождение инсулина, тогда как симпатическая стимуляция угнетает этот процесс. Секреция инсулина также угнетается соматостатином. Инсулин действует через мембранные рецепторы, и основными мишенями его действия являются печень, мышцы и жировая ткань. Инсулин является анаболическим гормоном, стимулирующим захват глюкозы мышцами и жировой тканью, усиливающим синтез белка, синтез гликогена и липогенез (рис. 77).

Глюкагон

Синтезируется α -клетками поджелудочной железы. Секреция гормона стимулируется гипогликемией и гликогенными аминокислотами, а ингибируется глюкозой, инсулином и соматостатином. Глюкагон стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови.

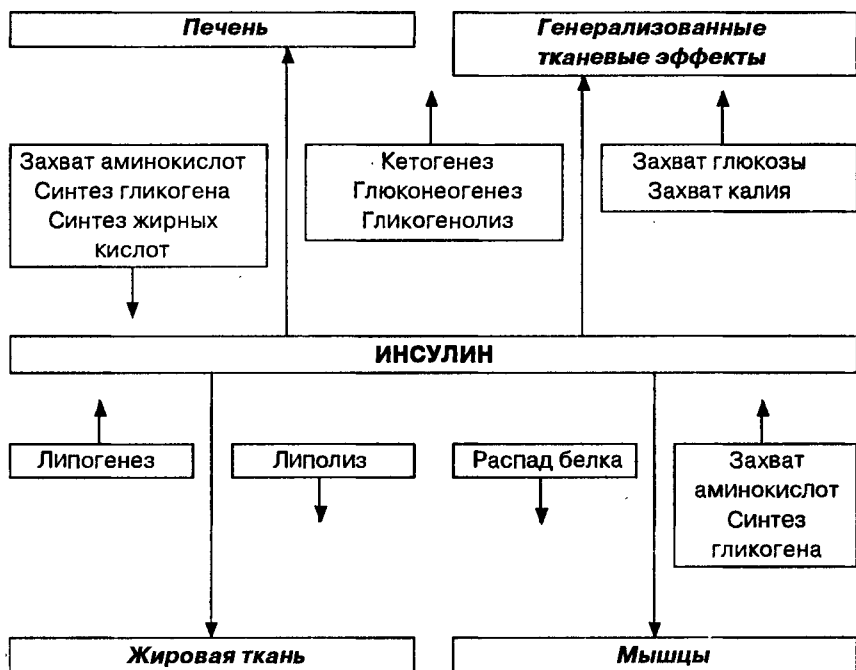


Рис. 77. Основные метаболические эффекты инсулина

Гормон роста

Секреция гормона стимулируется гипогликемией, и его действие состоит в увеличении продукции глюкозы печенью и снижении захвата глюкозы некоторыми тканями. Возможно, последний эффект является результатом усиленного липолиза, повышенного уровня не-

этерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме. НЭЖК утилизируются некоторыми тканями как предпочтительный по сравнению с глюкозой источник энергии.

Адреналин

Гипогликемия — сильный стимул секреции адреналина, который усиливает гликогенолиз, ингибирует секрецию инсулина, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Кроме того, адреналин стимулирует липолиз в жировой ткани и усиливает продукцию НЭЖК.

Кортизол

Кортизол ингибирует гликогенолиз в печени и стимулирует глюконеогенез. Кроме того, кортизол стимулирует липолиз в жировой ткани и высвобождение НЭЖК.

Взаимосвязь метаболизма глюкозы, неэтерифицированных жирных кислот и кетоновых тел

Для мышечной ткани в период нагрузки характерна более высокая скорость утилизации энергетического сырья по сравнению с другими органами. В состоянии покоя более высокий процент глюкозы утилизируется мозгом, почками и кишечником.

При длительном голодании необходимо альтернативное топливо; если глюконеогенез является единственным процессом энергообеспечения тканей, белки организма утилизируются очень быстро. Мышцы могут утилизировать жирные кислоты непосредственно, тогда как мозг неспособен к этому процессу. Кетоновые тела (ацетоацетат и гидроксибутират), образующиеся при метаболизме жирных кислот в печени, являются альтернативным энергетическим топливом для мозга и других органов. В условиях голодания мышцы, мозг и другие ткани окисляют альтернативное топливо, концентрация которого в крови повышается, а утилизация глюкозы при этом снижается.

Обеспечение жирными кислотами органов, где они утилизируются, в основном определяется скоростью высвобождения НЭЖК из жировой ткани — процессом, контролируемым активностью **гормон-чувствительной липазы**. Инсулин ингибирует этот фермент и поэтому обладает антилиполитическим действием, тогда как адреналин, гормон роста, глюкагон и кортизол обладают липолитическим действием. При адекватном углеводном обеспечении тканей лишь небольшое количество НЭЖК высвобождается из жировой ткани. Если обеспеченность тканей углеводами ограничена, то гормональные изменения приводят к усилению потока НЭЖК. НЭЖК транспортируются в крови в связанном с альбуминами состоянии; около 30% НЭЖК извлекается из крови печенью. В печени НЭЖК реэтерифицируются с образованием триацилглицеринов или метаболизируются β -окислением в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Последний может поступать в цикл Кребса или при большом количестве доступных

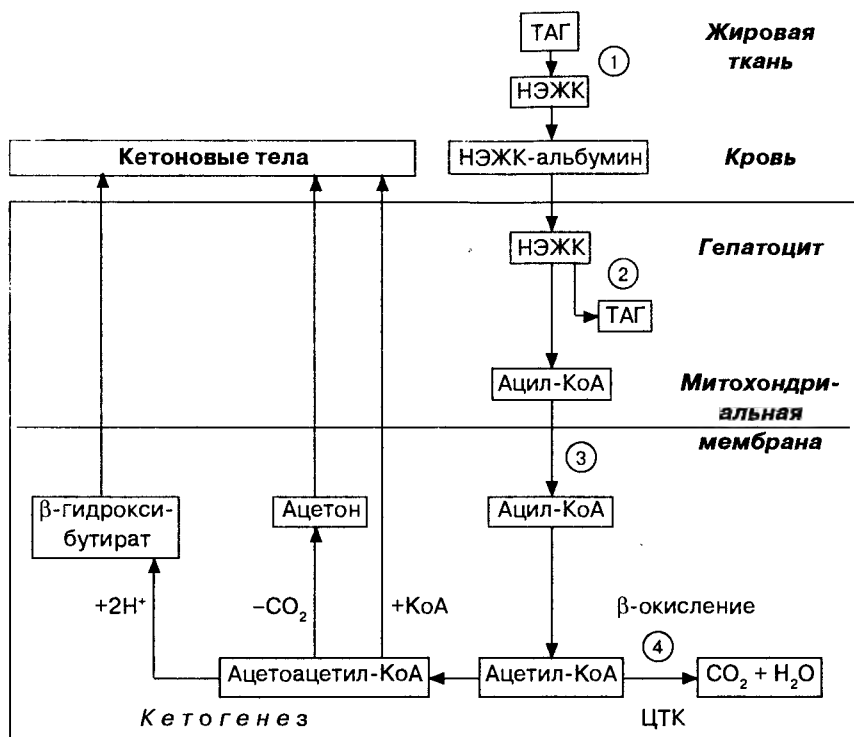


Рис. 78. Кетогенез и ключевые этапы его регуляции

Ключевые этапы регуляции пронумерованы. **(1)** Липолиз стимулируется при дефиците инсулина и избытке гормонов-антагонистов. **(2)** Количество жирных кислот, реэтерифицируемых в ТАГ (и фосфолипиды) зависит от доступности субстратов и **(3)** активности митохондриальной карнитин-пальмитоилтрансферазы I. Скорость процесса увеличивается при снижении соотношения [инсулин]/[глюкагон]. **(4)** Избыток ацетил-КоА не может метаболизироваться в ЦТК, так как объем запасаания химической энергии в виде АТФ ограничен, а метаболизируется в кетоновые тела.

НЭЖК может идти на образование кетоновых тел (рис. 78). Инсулин и глюкагон определяют соотношение между жирными кислотами, реэтерифицируемыми и подлежащими β -окислению, так как инсулин ингибирует, а глюкагон стимулирует активность митохондриальной карнитин-пальмитоилтрансферазы I. Этот фермент усиливает перенос жирных кислот в митохондрии и, поэтому, если соотношения глюкагон/инсулин увеличивается, большее количество жирных кислот подвергается β -окислению.

Концентрация НЭЖК также является важным регуляторным фактором. Увеличение их количества приводит к образованию больших количеств кетоновых тел и снижению их окисления в ЦТК.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет — это гетерогенная группа нарушений, характеризующихся гипергликемией, глюкозурией и сопровождающаяся нарушениями липидного и белкового обменов.

При диабете нарушены регуляторные эффекты инсулина, что связано со снижением его секреции или развитием нечувствительности тканей к его действию.

Выделяют два основных типа сахарного диабета: **инсулинзависимый** (ИЗСД или тип I, характеризующийся началом заболевания в юношеском возрасте) и **инсулиннезависимый** сахарный диабет (ИНЗСД или тип II, характеризующийся началом процесса в зрелом возрасте). Существуют также и другие формы сахарного диабета (табл.33).

Таблица 33

Клиническая классификация сахарного диабета

Инсулинзависимый сахарный диабет
Инсулиннезависимый сахарный диабет • с ожирением • без ожирения
Сахарный диабет, связанный с погрешностями питания
Диабет, связанный с другими нарушениями • связанный с панкреатическими заболеваниями • связанный с эндокринными нарушениями • связанный с наследственными заболеваниями
Сахарный диабет беременных
Нарушение толерантности к глюкозе

Инсулинзависимый сахарный диабет (тип I)

При этом заболевании секреция инсулина отсутствует или сильно снижена, что является результатом аутоиммунной деструкции β -клеток островков Лангерганса. У большинства пациентов обнаруживаются циркулирующие антитела к островковым клеткам; у пациентов также определяется инфильтрация островков Т-лимфоцитами. В развитии ИЗСД важны генетические факторы: индивидуумы с антигенами DR3 и DR4 системы антигенов лейкоцитов (HLA) обладают повы-

шенной предрасположенностью к заболеванию, хотя шанс развития заболевания у детей, чьи ближайшие родственники страдают сахарным диабетом, составляет 5—10%. Заболевание развивается при воздействии различных факторов окружающей среды на предрасположенных людей. Обычно к таким факторам относятся вирусная инфекция, в частности Коксаки В4 или свинка.

Большинство случаев ИЗСД имеет место у лиц до 30 лет, с пиком случаев между 9 и 14 годами, хотя у некоторых пациентов заболевание развивается в более поздний период жизни.

Инсулиннезависимый сахарный диабет (тип II)

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД) — это гетерогенная группа нарушений, характеризующаяся рядом отличий от инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД). Заболевание составляет около 85% всех случаев сахарного диабета и может проявляться в любом возрасте. Наиболее часто встречается между 40 и 80 годами. ИНЗСД делится ВОЗ на две основные группы: сопровождающийся и не сопровождающийся ожирением. Секреция инсулина при ИНЗСД сохранена, хотя неадекватна для контроля уровня глюкозы в крови. Кроме того, имеет место резистентность к эффектам инсулина в органах-мишенях, что связано со снижением инсулиновых рецепторов и дефектов опосредования инсулиновых сигналов внутрь клетки.

Генетические факторы более важны в этиологии ИНЗСД, чем ИЗСД. У пациентов с ИНЗСД не определяются антитела к островковым клеткам. Хотя не у всех пациентов с ИНЗСД определяется избыточный вес, имеется четкая связь с ожирением. Ожирение связано с гиперинсулинизмом и в отсутствие ИНЗСД, поэтому возможно, что ожирение у пациентов с ИНЗСД обусловлено уменьшением панкреатических резервов или секреторным дефектом панкреатических β -клеток, что проявляется в недостаточности нормального ответа на уровни глюкозы в крови.

Клинические симптомы обычно появляются в зрелом возрасте, и предрасположенность к заболеванию с возрастом также увеличивается. Иногда ИНЗСД может определяться у молодых людей. ИНЗСД часто диагностируется при исследовании мочи во время обычных медицинских исследований или во время другого заболевания. Пациенты могут жаловаться на полиурию и полидипсию. Кетоз у таких пациентов редок, хотя может наблюдаться при развитии у больных ИНЗСД острых заболеваний. У пациентов с диабетом II типа может развиваться гиперосмолярная некетотическая кома.

В таблице 34 приведены отличия инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета.

**Отличия инсулинзависимого и инсулиннезависимого
сахарного диабета**

Основные отличия	ИЗСД	ИНЗСД
Эпидемиология Частота в Европе	0,02—0,4%	1—3%
Клиническая характеристика Возраст Вес Начало. Кетоз Эндогенный инсулин HLA ассоциаты Антитела к островковым клеткам	< 30 лет Низкий Быстрое Часто Низкий/отсутствует Есть Есть	> 40 лет Нормальный или избыточный Медленное После стресса Присутствует Нет Нет
Патофизиологические особенности Этиология Генетические зависимости Факторы риска	Аутоиммунная деструкция панкреатических островковых клеток Полигенные Вирусы и токсины	Не выяснена, недостаточная инсулиновая секреция или инсулиновая резистентность Сильные Ожирение

Сахарный диабет, связанный с погрешностями питания

Имеется два типа диабета, связанного с погрешностями в питании. Эти заболевания определяются в основном в развивающихся странах — фиброкалькулезный и белководефицитный диабет. Этиология этих состояний неясна, хотя наличие камней в панкреатическом протоке при фиброкалькулезном диабете позволяет говорить о связи с потреблением корней маниоки.

Диабет, связанный с другими нарушениями (вторичный диабет)

Диабет может развиваться вместе с другими состояниями, в частности панкреатическими заболеваниями и эндокринопатиями. Панкреатические нарушения, такие как хронический панкреатит и гемохроматоз, могут вызывать разрушение β -клеток, в то время как эндокринные нарушения, приводящие к усиленной секреции гормонов-антагонистов инсулина, могут индуцировать инсулинорезистентность. Врожденные нарушения инсулиновых рецепторов и наличие антител к ним — редкая

причина диабета. Диабет развивается также при ряде тяжелых генетических нарушений, включая синдромы Тернера и Дауна.

Сахарный диабет беременных

Развивается в начальный период беременности. Глюкозурия без диабета — достаточно частое состояние у беременных, что связано со снижением почечного порога для глюкозы.

Нарушенная толерантность к глюкозе

Это асимптоматическое состояние, диагностируемое на основе ответа после приема стандартного количества глюкозы (пероральный глюкозотолерантный тест). Уровни глюкозы у таких пациентов занимают промежуточное положение между нормальными и диабетическими показателями.

Ранее это состояние было известно как химический, латентный или субклинический диабет, но сейчас эти термины признаны ошибочными, так как это состояние связано только с риском развития таких заболеваний, как атеросклероз и сахарный диабет.

Сахарный диабет

- Диабет I типа характеризуется дефицитом инсулина.
- Диабет II типа характеризуется инсулиновой резистентностью.
- Сахарный диабет диагностируется на основании клинических симптомов, измерении уровней глюкозы крови и на основании теста толерантности к глюкозе.

Диагностика и мониторинг сахарного диабета

Диагностика сахарного диабета требует особой аккуратности и точности, так как это заболевание имеет большое медицинское и социальное значение. Для постановки диагноза и длительного мониторинга пациентов наряду с клиническими исследованиями используются ряд биохимических тестов.

Исследования мочи

Определение глюкозы в моче

Глюкозурия является хорошим скрининговым тестом первой очереди для диагностики сахарного диабета. Уринарный глюкотест — один из распространенных тестов при обследовании пациентов в поликлиниках и больницах. В норме глюкоза не содержится в моче, пока уровень ее в крови не составит 10 ммоль/л и выше. Однако у некоторых здоровых лиц глюкоза может оказываться в моче и при более низких концентрациях в плазме. Эти пациенты имеют низкий почечный порог для глюкозы, и глюкозурия у них имеет место без наличия сахарного диабета.

Напротив, с возрастом характерно увеличение почечного порога для глюкозы и, как следствие, у многих диабетиков глюкозурия мо-

жет отсутствовать. При интерпретации глюкотеста необходимо помнить, что уровень глюкозы в моче не является прямым отражением уровня глюкозы в крови.

Определение кетоновых тел в моче и плазме

В плазме у больных сахарным диабетом могут накапливаться кетоновые тела (ацетон, ацетоацетат и β -гидроксibuтират). Их присутствие не является признаком кетоацидоза, так как кетоновые тела присутствуют и в норме при длительном промежутке между приемами пищи. Для установления кетонемии или кетонурии могут использоваться сухие тест-полоски для определения ацетоацетата.

Глюкоза крови

Глюкоза измеряется в лаборатории в образцах крови, собранных в пробирки, содержащие флюорид — ингибитор гликолиза.

В связи с тем, что иногда бывает необходимым быстрое определение содержания глюкозы в крови, а больные диабетом часто прибегают к самоконтролю уровня глюкозы, достаточно распространено использование тест-полосок для определения вне лабораторий содержания глюкозы в крови. Современные тесты основаны на специфических энзиматических реакциях и предполагают точное измерение уровня глюкозы крови, при этом концентрация глюкозы может определяться визуально или с помощью портативных измерителей. Важно точно следовать процедуре измерения. Неправильное хранение тест-полосок может приводить к получению неправильных результатов. Любые слишком аномальные или неожиданные результаты должны проверяться в лаборатории.

ВОЗ опубликовано руководство для диагностики сахарного диабета на основе результатов определения глюкозы крови в ответ на сахарную пероральную нагрузку. Эти данные приведены в таблице 35.

Таблица 35

Критерии ВОЗ для диагностики сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе

Случайные определения глюкозы (ммоль/л)			
	СД вероятный	СД неопределенный	СД маловероятный
Венозная плазма	$\geq 11,1$	$5,5 - < 11,1$	$< 5,5$
Венозная кровь	$\geq 10,0$	$4,4 - < 10,0$	$< 4,4$
Капиллярная плазма	$\geq 12,2$	$5,5 - < 12,2$	$< 5,5$
Капиллярная кровь	$\geq 11,1$	$4,4 - < 11,1$	$< 4,4$

Стандартизированный глюкозотолерантный тест (ммоль/л)			
		Диабет	Нарушенная толерантность к глюкозе
Венозная плазма	натощак через 2 часа	$\geq 7,8$ $\geq 11,1$	$< 7,8$ $7,8 - < 11,1$
Венозная кровь	натощак через 2 часа	$\geq 6,7$ $\geq 10,0$	$< 6,7$ $6,7 - < 10,0$
Капиллярная плазма	натощак через 2 часа	$\geq 7,8$ $\geq 12,2$	$< 7,8$ $8,9 - < 12,2$
Капиллярная кровь	натощак через 2 часа	$\geq 6,7$ $\geq 11,1$	$< 6,7$ $7,8 - < 11,1$

Случайное определение глюкозы крови. Тест, используемый только при необходимости. Результат менее 8 ммоль/л определяет-ся обычно при отсутствии сахарного диабета. Результат выше 11 ммоль/л обычно свидетельствует о сахарном диабете.

Определение уровня глюкозы крови натощак. Определение проводится натощак (спустя, по крайней мере, 10 часов после последнего приема пищи). Этот тест более информативен, чем предыдущий. У недиабетиков уровень глюкозы обычно ниже 6 ммоль/л. Постабсорб-тивные уровни 6—8 ммоль/л должны интерпретироваться как погра-ничные. Дважды определяемые результаты теста, равные или превы-шающие 8 ммоль/л, патогномоничны для сахарного диабета. Важно в каждом случае иметь ввиду отличия между измерениями, выполнен-ными на цельной крови, плазме или капиллярной крови.

Глюкозотолерантный тест

Классически диагностика диабета осуществляется на основании ответа пациента на сахарную нагрузку. Натощак определяется базаль-ный уровень глюкозы, затем пациент получает 75 г глюкозы перораль-но в 300 мл воды, выпиваемой в течение 5 минут. Уровень глюкозы плазмы измеряется каждые 30 минут в течение 2 часов.

Пациенты во время теста должны комфортабельно сидеть, не ку-рить и не выполнять каких-либо упражнений, в течение 3 дней перед тестом должны придерживаться нормальной диеты.

Показания, процедура и факторы, влияющие на результаты глю-козотолерантного теста, приведены в таблице 36.

Подходы к интерпретации глюкозотолерантного теста были представлены в таблице 35. У асимптоматичных пациентов глю-козотолерантный тест должен интерпретироваться как свидетельство сахарного диабета только тогда, когда имеется увеличение уровня

глюкозы на 2-ом часу или уровень глюкозы крови равен или превышает 11 ммоль/л в любой точке теста.

Таблица 36

**Показания, процедура и факторы, влияющие на результаты
глюкозотолерантного теста**

Показания	Процедура	Факторы, влияющие на результаты
Сомнительные постабсорбтивные или случайно определенные уровни глюкозы крови	Исследование проводится натощак	Предшествующая диета Толерантность к глюкозе может нарушаться, если пациент находился на диете по сбрасыванию веса. Диета должна быть нормальной в течение 3—4 дней перед проведением теста.
Необъяснимая глюкозурия у беременных	Во время теста пациент находится в расслабленном состоянии (покое)	Время суток Диагностически значимы утренние тесты. Уровни глюкозы повышаются в послеполуночное время.
Беременные с сахарным диабетом в семейном анамнезе, а также женщины, имевшие крупный плод, или неожиданные срывы беременности	Не разрешается курение	Лекарственные вещества Стероиды и диуретики могут приводить к нарушению толерантности к глюкозе.
Клинические симптомы диабета при нормальных уровнях глюкозы крови	Берется образец крови натощак	
Преходящая глюкозурия	Дается перорально раствор глюкозы (75 г а 300 мл воды)	
	Образцы крови и мочи берутся через каждые 30 мин в течение 2 часов	

Нормальные и диабетические ответы на сахарную нагрузку показаны на рис. 79.

Если у пациента уровень глюкозы крови натощак нормальный и только спустя 2 часа он достигает диабетических пределов, тест должен быть повторен спустя 6 недель.

Нарушенная толерантность к глюкозе не должна расцениваться как болезнь. Это сигнал о том, что пациент находится в промежуточной стадии между нормой и сахарным диабетом и характеризуется увеличенным риском развития диабета. Такие пациенты должны ежегодно обследоваться и находиться на лечебном питании.

Уровни глюкозы
в плазме (ммоль/л)

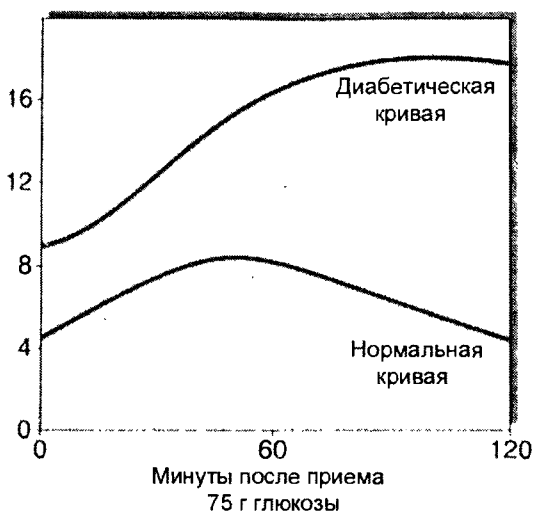


Рис. 79. Уровни глюкозы крови (плазмы) в ответ на глюкозную нагрузку в норме и при сахарном диабете

Долговременные показатели в контроле сахарного диабета

Высокая концентрация глюкозы во внеклеточной жидкости приводит к неэнзиматическому гликозилированию остатков лизина в различных белках. Интенсивность этого процесса зависит от уровня глюкозы крови. Этот процесс необратим при физиологических концентрациях ионов водорода, и, следовательно, молекулы глюкозы будут присоединены к белковым молекулам до тех пор, пока последние не разрушатся.

Поэтому концентрация гликозилированных белков является отражением уровней глюкозы в крови и внеклеточной жидкости в период существования этих белков.

Гемоглобин A_{1c} или гликозилированный гемоглобин

Гликозилированный гемоглобин отражает уровни гликемии в течение 2 месяцев перед измерением, то есть в период времени полужизни гемоглобина. Этот информативный тест контроля за сахарным диабетом используется в большинстве клиник в дополнение к простому определению содержания глюкозы в крови.

Фруктозамин

Кроме гемоглобина, при повышении уровня глюкозы в крови гликозилируются многие другие белки. Одним из таких белков является фруктозамин, кетоаминный продукт неэнзиматического гликозилирования. Так как альбумин — это наиболее представительный белок плазмы, гликозилированный альбумин является основным источником сывороточного фруктозамина. В связи с тем, что этот белок имеет более короткий период жизни, чем гемоглобин, измерение его дополняет определение $Hb A_{1c}$ как показатель уровня глюкозы в период трех недель до измерения.

Микроальбуминурия

Микроальбуминурия может быть определена как скорость экскреции альбумина, занимающая промежуточное положение между нормой (2,5—25 мг/сут) и макроальбуминурией (> 250 мг/сут). Небольшое увеличение экскретируемого с мочой альбумина не определяется тест-полосками, и необходимо проводить точное количественное определение белка в сборе мочи за 24 часа.

Установление микроальбуминурии у диабетиков необходимо для ранней диагностики почечного повреждения.

Диагностика и мониторинг сахарного диабета

- Диагностика сахарного диабета осуществляется на основании определения уровня глюкозы в крови или проведения теста толерантности к глюкозе.
- У асимптоматичных пациентов тест толерантности к глюкозе должен интерпретироваться как положительный только тогда, когда концентрация глюкозы остается повышенной ко 2-му часу исследования или на протяжении теста хотя бы однократно определяется концентрация, равная или превышающая 11 ммоль/л.
- $Hb A_{1c}$ и фруктозамин являются гликозилированными белками, используемыми в качестве показателей длительного контроля за уровнем глюкозы.
- Микроальбуминурия является ранним свидетельством диабетической нефропатии.

Метаболические осложнения сахарного диабета

Метаболические осложнения сахарного диабета, в частности диабетический кетоацидоз и гипогликемия, представляют собой угрожающие жизни состояния и могут вызывать серьезные неврологические нарушения. Об этих состояниях свидетельствуют нарушения сознания у пациентов-диабетиков, хотя у этой группы пациентов могут быть и другие причины нарушенного сознания (табл. 37).

Причины нарушения сознания у больных сахарным диабетом

Специфические для диабета

- Диабетический кетоацидоз
- Гиперосмолярная некетотическая кома

Часто встречающиеся при диабете

- Метаболические
 - Гипогликемия
 - Лактоацидоз
- Неметаболические
 - Сосудистые
 - Инфекционные

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является причиной 70% смертельных случаев у больных диабетом до проведения инсулинотерапии. Хотя это состояние в основном осложняет ИЗСД, оно может развиваться и при ИНЗСД, в частности при развитии у больных тяжелой инфекции, инфаркта миокарда, отсутствии инсулинотерапии, получении травмы или развитии других заболеваний. Связано это с тем, что при остром стрессе возрастает потребность в инсулине. Клинические симптомы ДКА связаны с дефицитом инсулина и увеличением контргормонов, что приводит к существенным изменениям в энергетическом, водном и электролитном обменах (рис. 80, 81, 82).

При дефиците инсулина происходит гликогенолиз и глюконеогенез, приводящие к увеличенному выходу глюкозы из печени. Увеличенная секреция контргормонов в результате стресса или метаболических нарушений также увеличивает выход глюкозы из печени. Захват глюкозы тканями снижается, развивается гипергликемия. Так как глюкоза не поступает в клетки, внеклеточное осмотическое давление возрастает, вызывая перемещение воды из внутриклеточного во внеклеточный компартмент. Почечный порог для глюкозы превышает и развивается глюкозурия. Наличие избытка неабсорбируемых растворенных веществ в гломерулярном фильтрате приводит к осмотическому диурезу, препятствующему нормальной канальцевой реабсорбции, что вызывает потерю воды.

При дефиците инсулина усиливается липолиз. Увеличение концентрации кортизола и катехоламинов также усиливает этот процесс. НЭЖК высвобождаются и транспортируются в печень, где сниженный уровень инсулина и увеличенный уровень глюкагона приводят к увеличению доли жирных кислот, подвергающихся β -окислению. Способность цикла трикарбоновых кислот метаболизировать ацетил-КоА

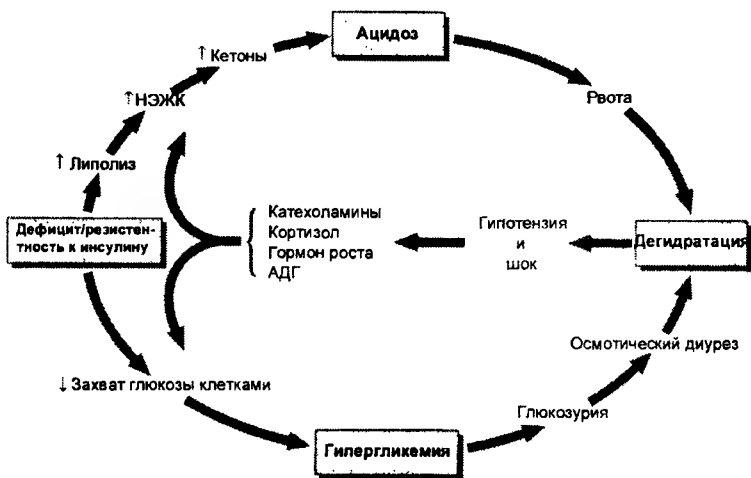


Рис. 80. Механизм развития диабетического кетоацидоза

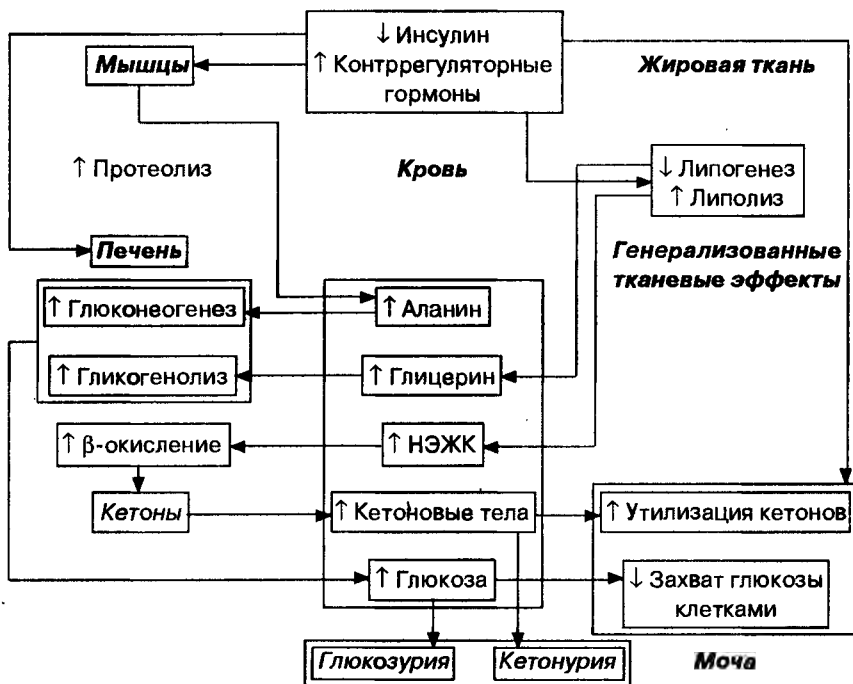


Рис. 81. Основные изменения энергетического обеспечения тканей при диабетическом кетоацидозе

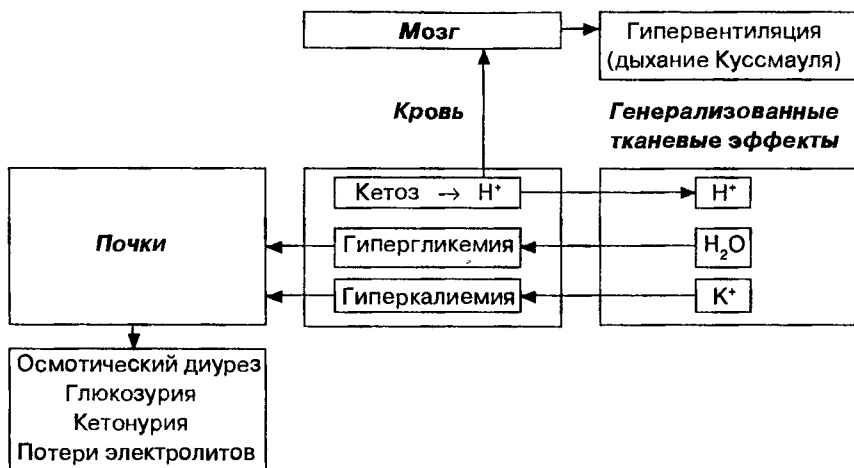


Рис. 82. Основные изменения водно-электролитного обмена при сахарном диабете

исчерпывается, и увеличивается количество образующихся кетоновых тел. Ацетоацетат и β -гидроксibuтират — это слабые кислоты, поэтому они увеличивают концентрацию H^+ в крови, истощая буферную емкость и вызывая ацидоз. Обмен ионов H^+ на ионы K^+ через клеточные мембраны вызывает гиперкалиемию у некоторых пациентов. Однако общее содержание калия снижается в связи с увеличением потерь этих ионов через почки, вызванных осмотическим диурезом, препятствующим нормальной канальцевой реабсорбции.

Другим эффектом ацидоза является прямая стимуляция дыхательного центра H^+ , что приводит к гипервентиляции (дыхание Куссмауля).

Нарушение сознания у таких пациентов — более частое состояние, чем полная его утрата. Определяемая в анамнезе полиурия, полидипсия, утомляемость и рвота могут быть свидетельством перенесенной недавно инфекции. Эти симптомы часто сопровождают ДКА. Физикальные симптомы включают дегидратацию, тахикардию, теплые кожные покровы (кетоновые тела индуцируют вазодилатацию), дыхание Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Лабораторная диагностика

Биохимические симптомы включают гипергликемию, которая первоначально может быть определена с помощью индикаторных полосок с последующим лабораторным подтверждением. Наличие кетоза также может устанавливаться с помощью индикаторных полосок для тестирования образцов плазмы.

Венозная кровь должна направляться в лабораторию для определения глюкозы в плазме, а в сыворотке — натрия, калия, хлоридов,

бикарбонатов, мочевины и креатинина. Для измерения газов крови отбирается артериальная кровь.

Необходимо отметить некоторые особенности лабораторных исследований при ДКА. Наличие кетоновых тел в сыворотке мешает определению креатинина, поэтому сывороточный креатинин может быть ложно повышенным в острой стадии. Реальный уровень креатинина может быть определен только после возвращения кетонемии в нормальные пределы.

Активность сывороточной амилазы также возрастает при ДКА. Возможное наличие у пациента панкреатита может рассматриваться при стойких абдоминальных болях.

Глюкоза крови должна определяться ежечасно, по крайней мере, до тех пор, пока уровень не снизится ниже 15 ммоль/л. После этого частота исследований составляет 1 раз в 2 часа. Уровень глюкозы плазмы должен подтверждаться исследованием в лаборатории каждые 2—4 часа. Частота мониторинга газов крови зависит от тяжести ДКА. В тяжелых случаях частота определения газов должна составлять каждые 2 часа по крайней мере в первые 4 часа. Уровень калия в сыворотке необходимо определять каждые 2 часа в течение первых 6 часов, тогда как мочевина и электролиты должны измеряться с 4-часовым интервалом.

Лечение

Выведение пациентов из состояния диабетического кетоацидоза требует введения трех агентов:

- **Жидкости:** пациенты с ДКА обычно сильно обезвожены, и необходимо восполнение объема внеклеточной жидкости солевым раствором для восстановления кровообращения.
- **Инсулина:** чаще всего применяется внутривенное введение инсулина. Внутримышечное введение инсулина является альтернативным вариантом, когда недоступна инфузионная техника или когда введение в вену затруднено, например у маленьких детей.
- **Калия:** несмотря на кажущиеся нормальными уровни сывороточного калия, все пациенты с ДКА в целом характеризуются потерей калия, которая может быть очень значительной.

В большинстве случаев регидратация и инсулинотерапия устраняют метаболический ацидоз и в дальнейшей терапии необходимости не возникает. Однако в более тяжелых случаях, когда концентрация ионов водорода превышает 100 нмоль/л, требуется применение бикарбоната натрия (внутривенное введение).

Тактика лечения пациентов с диабетическим кетоацидозом показана на рисунке 83.

Важность документирования инфузионной терапии при любом водно-электролитном нарушении не может быть переоценена.

Начальное введение большого количества физиологического (0,9%) раствора призвано устранить водно-электролитный дефицит.



Рис. 83. Лечение пациентов с диабетическим кетоацидозом

Внутривенное введение инсулина осуществляется непрерывной инфузией с помощью автоматического насоса. Параллельно осуществляется введение калиевых растворов.

Диабетический кетоацидоз

- Диабетический кетоацидоз относится к ургентным состояниям.
- Больные с ДКА обезвожены, характеризуются утратой натрия и ацидозом.
- Уровни калия в плазме должны определяться в течение всего процесса лечения.
- Лечение заключается во внутривенном введении жидкости, инсулина и калия.

Гиперосмолярная некетолическая кома

Гиперосмолярная некетолическая кома (ГОНК) развивается в основном у пожилых пациентов с ИНЗСД. Патогенез этого состояния не выяснен, хотя установлено, что оно развивается при наличии достаточного количества инсулина для ограничения увеличения β -окисления НЭЖК в печени, но недостаточного для предотвращения гипергликемии.

Предрасполагающими факторами являются тяжелые заболевания, дегидратация, применение глюкокортикоидов, диуретиков, проведение парентерального питания, диализа и хирургических вмешательств.

Кетоз небольшой степени может определяться и при этом состоянии, хотя концентрация кетоновых тел ниже наблюдаемой при ДКА и подобна уровням, наблюдаемым при кетозе, сопровождающем голодание. Гипергликемия при ГОНК более тяжелая, чем при ДКА: уровни глюкозы могут достигать 50 ммоль/л и выше. Это состояние сопровождается дегидратацией. Поэтому в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать инфузионную заместительную терапию — в среднем дефицит жидкости составляет около 10 л. Первоначально вводят изотонический солевой раствор, затем 0,45% солевой раствор при повышении концентрации натрия в плазме более 160 ммоль/л. Инсулин применяют для коррекции метаболических нарушений; иногда необходимо восстановление уровня калия в организме.

ГОНК сопровождается высокой смертностью — свыше 50%; частыми при этом состоянии являются тромбоэмболические осложнения.

Лактоацидоз

Имеется два основных типа лактоацидоза: тип А, связанный с аноксией, и тип В, развивающийся вследствие различных причин. Лактоацидоз типа В может развиваться при лечении сахарного диабета бигуанидами. Это состояние также может быть следствием терапии фенформинном, хотя сейчас этот препарат заменен метформинном. Лактоацидоз при использовании метформина редок и обычно связан с почечной недостаточностью. Развитие этого состояния связано с интенсификацией периферического анаэробного гликолиза и угнетением глюконеогенеза из лактата.

Основные отличия трех форм метаболической декомпенсации сахарного диабета приведены в таблице 38.

Таблица 38

Основные отличия трех форм метаболической декомпенсации при сахарном диабете

Отличия	Диабетический кетоацидоз	Гиперосмолярная некетолическая кома	Лактоацидоз
Глюкоза в плазме	Высокая	Очень высокая	Вариабельна

Отличия	Диабетический кетсаидоз	Гиперосмоларная некето- тическая кома	Лактацидоз
Кетонсвые тела	Имеются	Нет	Вариабельны
Ацидоз	Умеренный/тяжелый	Нет	Тяжелый
Дегидратация	Существенна	Существенна	Вариабельна
Гипервентиляция	Имеется	Нет	Имеется

Отдаленные осложнения сахарного диабета

Повреждение тканей при диабете развивается во многих органах, что, по-видимому, связано с нарушенным метаболическим контролем. Хронические осложнения могут быть результатом микрососудистых изменений, макрососудистых нарушений или других причин (табл. 39).

Таблица 39

Отдаленные осложнения при сахарном диабете

Патологический процесс	Орган	Повреждение
Микроангиопатия	Глаза Почки Нервы	Ретинопатия Макулопатия Нефропатия Нейропатия
Макроангиопатия	Сердце Сосуды	ИБС Цереброваскулярные нарушения Заболевания периферических сосудов Гипертензия
Другие	Кожа Хрусталик	Истончение кожи Катаракта

Микрососудистые нарушения достаточно специфичны для диабета. Патологические процессы, лежащие в основе макрососудистых нарушений, подобны атеросклеротическому поражению сосудов, наблюдаемых у недиабетиков. Точные механизмы осложнений неясны, хотя некоторые из них можно систематизировать:

- Изменения гликопротеинов базальных мембран капилляров, приводящие к истончению и повышению проницаемости, что наблюдается при **микроангиопатии**. **Ретинопатия** может приводить к слепоте в связи с кровоизлияниями в стекловидное тело из сосудов сетчатки. **Макулопатия** является результатом экссудации из сосудов и отека макулы. **Нефропатия**, наблюдаемая при сахарном диабете, приводит к почечной недостаточности. На ранней стадии имеет место почечная гиперфункция, связанная с увеличением скорости гломерулярной фильтрации, увеличением размеров гломерул и микроальбуминурией. На поздних стадиях увеличивается протеинурия и значительно страдает почечная функция, что приводит к уремии. **Нейропатия** может проявляться в виде диареи, позиционной гипотензии, импотенции, нейропатических язв ног, связанных с микроангиопатиями кровеносных сосудов нервов и нарушенным метаболизмом глюкозы в нервных клетках.
- Накопление углеводных спиртов, образующихся из глюкозы. Они сами вызывают поражение тканей или вызывают повреждения, связанные с осмотическим исходом воды. Последнее может быть причиной развития **катаракты**.
- Гликозилирование структурных белков. Такие изменения нарушают свойства коллагена и могут отвечать за изменения кожи и соединительной ткани.
- Некоторые факторы приводят к **атеросклерозу**. К ним относятся гипертензия и дислипидемия, а при ИНЗСД — инсулиновая резистентность. Наиболее частой формой гиперлипидемии, наблюдаемой у диабетиков, является гипертриглицеридемия с увеличением в плазме холестерина ЛПОНП и снижением холестерина ЛПВП.

Около 60% диабетиков умирают от заболеваний сосудов и 35% — от коронарных заболеваний сердца. Слепота — в 25 раз, а хроническая почечная недостаточность — в 17 раз чаще встречается при диабете, чем у лиц, не страдающих данной патологией.

Протеинурия при диабете

У многих людей небольшое количество (около 10 мг/сут) низкомолекулярных белков, таких как альбумин, экскретируется в мочу. Эти количества очень малы для детекции протеинурии современными методами. Явная протеинурия развивается у пациентов-диабетиков с явлениями нефропатии. У некоторых диабетиков скорость экскреции альбуминов может достигать более 30 мкг/мин, но эти количества недостаточны для определения тест-полосками. Для измерения таких количеств необходимы очень чувствительные методы, поэтому экскреция в таких пределах называется микроальбуми-

нурией. Пациенты с микроальбуминурией являются группой риска по развитию развернутой протеинурии, почечной недостаточности и ускоренного развития сосудистых заболеваний. Усиленное наблюдение за такими пациентами может предотвратить или ослабить развитие осложнений.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

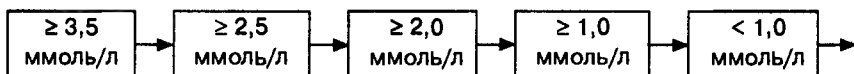
Гипогликемия опасна тем, что глюкоза является жизненно важным энергетическим сырьем для мозга. Дефицит глюкозы приводит к нарушению функции мозга, и если дефицитное состояние длительное и тяжелое, может развиваться поражение органа или наступать смерть пациента. Натощак мозг потребляет энергию, эквивалентную 80 г глюкозы/сут, что не может быть обеспечено НЭЖК, быстро мобилизуемым альтернативным топливом. Мозг может утилизировать кетоновые тела, но они не продуцируются со скоростью, достаточной для противодействия острой гипогликемии.

Гипогликемия — это лабораторный диагноз, который ставится, если натощак в венозной цельной крови уровень глюкозы составляет менее 2,2 ммоль/л (глюкоза плазмы — менее 2,5 ммоль/л) при определении глюкозоспецифическим (энзиматическим) методом. Однако такое определение спорно, так как оно учитывает только уровни глюкозы, при которых однозначно развиваются симптомы состояния. У пожилых больных развитие симптомов может наблюдаться и при более высоких уровнях, в то время как дети устойчивы и к более низким уровням.

Клинические симптомы гипогликемии

Клинические эффекты гипогликемии зависят от концентрации глюкозы крови и скорости снижения уровней глюкозы (рис. 84).

Глюкоза



Эффекты

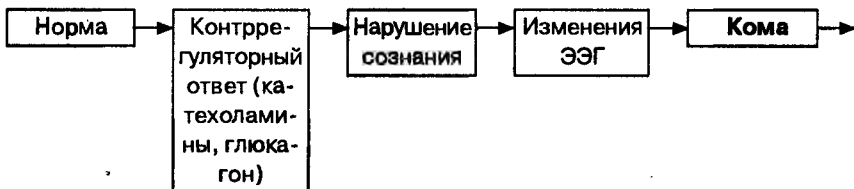


Рис. 84. Клинические симптомы гипогликемии

Симптомы делятся на две основные группы: вызванные избыточной экскрецией адреналина и вызванные дисфункцией ЦНС. Обычно симптомы, вызванные высвобождением адреналина, при острой гипогликемии развиваются раньше и включают раздражительность, слабость, головную боль, потливость, тремор, тахикардию, чувство страха и голода. Симптомы, развивающиеся вследствие нарушений функций ЦНС, (нейрогликопения) включают визуальные симптомы, головную боль, утрату двигательных функций, спутанность сознания, аномальное поведение, нарушение или потерю сознания.

Причины гипогликемии

Традиционно причины гипогликемии делят на состояния, приводящие к низким уровням глюкозы крови в период между приемами пищи, и состояния, развивающиеся в ответ на различные стимулы. Вместе с тем имеются некоторые исключения — реактивная гипогликемия может развиваться вместе с постабсорбтивной гипогликемией. Альтернативным в систематике является подход, согласно которому классификация основывается на патофизиологических особенностях гипогликемии, в частности на наличии сниженного глюконеогенеза и увеличенной утилизации глюкозы (табл.40).

Таблица 40

Причины гипогликемии

Сниженный выход глюкозы

Заболевания печени

Злоупотребление алкоголем

Наследственные метаболические нарушения

- Дефицит гликогенсинтетазы
- Болезни накопления гликогена
- Галактоземия
- Наследственная непереносимость фруктозы
- Нарушение рециклинга гликолитических интермедиатов

Эндокринные заболевания

- Дефицит гормона роста
- Дефицит кортизола

Увеличенная утилизация глюкозы

Снижение запасов жиров

- Недоношенность
- Нарушения питания

Нарушение окисления жирных кислот

- Дефекты транспорта жирных кислот в митохондрию

- Окислительные дефекты
- Нарушенная продукция или утилизация кетоновых тел

Сниженный выход и увеличенная утилизация глюкозы

Гиперинсулинизм

- Экзогенное введение
- Эндогенная продукция

Инсулинома

Гиперплазия островковых клеток

Непанкреатические опухоли

Постгастрэктомия

Сниженный выход глюкозы

Гипогликемия может быть следствием нарушенного гликогенолиза или сниженного глюконеогенеза. В постабсорбтивном состоянии глюконеогенез происходит в основном в печени, хотя и почки вносят небольшой вклад в этот процесс. Глюконеогенез может нарушаться при снижении образования глюкозы из аминокислот и глицерина или в связи со сниженным рециклингом лактата.

Заболевания печени. Гипогликемия может быть осложнением заболеваний печени, так как роль этого органа состоит в осуществлении глюконеогенеза. Гипогликемия может развиваться при массивной гепатоцеллюлярной деструкции, сопровождающей отравление парацетамолом.

Употребление алкоголя. Алкоголь ингибирует глюконеогенез и симптомы гипогликемии, возникающие после употребления алкоголя, в основном подобны тем, которые наблюдаются при снижении запасов гликогена, например у лиц с нарушением питания. Это состояние достаточно тяжело для диагностики, так как симптомы нейрोगликопении и алкогольной интоксикации очень похожи.

Наследственные метаболические нарушения. Сниженный выход глюкозы из печени наблюдается при тяжелых наследственных метаболических нарушениях. Запасы гликогена в печени сильно снижаются при дефиците гликогенсинтетазы, что является предрасполагающим фактором для постабсорбтивной гипогликемии. Образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата нарушается при болезни накопления гликогена I типа (глюкозо-6-фосфатазный дефицит). Высвобождение глюкозы в постабсорбтивный период нарушается при болезни накопления III типа; так как дефицитным при этом является деветящий фермент (амило-1,6-глюкозидаза), высвободиться могут только молекулы глюкозы, связанные 1,4-связями в гликогене.

При наследственной непереносимости фруктозы и галактоземии, употребление соответствующих сахаров вызывает гипогликемию, вызванную эффектами накапливающихся метаболитов, таких, как фосфаты сахаров.

Другие тяжелые ферментодефицитные состояния редко являются причинами гипогликемии. К ним относятся дефекты рециклинга метаболитов гликолиза в глюкозу.

Эндокринные заболевания. Дефицит контринсулярных гормонов — нечастая причина гипогликемии. Так, гипогликемия может развиваться при дефиците кортизола, связанном с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, а также при дефиците гормона роста.

Увеличенная утилизация глюкозы

Сниженная продукция кетоновых тел. Постоянная утилизация глюкозы мозгом может вызывать гипогликемию, если дефектна продукция кетоновых тел.

Снижение запасов жиров. Низкие уровни запасов жиров обуславливают ограниченный кетогенез, и это может быть причиной гипогликемии у недоношенных детей, у людей с нарушенным питанием, при голодании.

Нарушение окисления жирных кислот. Активированные длинноцепочечные жирные кислоты транспортируются карнитином в митохондрии для дальнейшего окисления. Этот процесс ускоряется двумя карнитин-ацилтрансферазами. Дефицит карнитина или недостаточная активность одного из этих ферментов могут вызывать нарушение окисления длинноцепочечных жирных кислот. Внутримитохондриальные жирные кислоты окисляются группой ацилдегидрогеназ (длинноцепочечных, средне- и короткоцепочечных), каждая из которых преимущественно метаболизирует жирные кислоты определенной длины. Изолированные или множественные дефицитные состояния по этим ферментам могут вызывать гипогликемию в состоянии натощак или во время стресса, например при инфекционном заболевании. Аномалии карнитина и ацилдегидрогеназ вызывают повышение уровней НЭЖК в плазме.

Сниженный выход и увеличенная утилизация глюкозы

Инсулин быстро снижает уровень глюкозы, в основном, за счет увеличения ее клеточного захвата и утилизации, поэтому избыточное введение инсулина вызывает гипогликемию. Гиперинсулинемия может быть следствием неадекватной эндогенной продукции гормона **инсулиномой** — частой причиной гипогликемии у взрослых. Инсулиномы представляют собой опухоли из панкреатических β -клеток.

Непанкреатические опухоли. Некоторые непанкреатические опухоли, в частности, большие мезенхимальные новообразования или первичные карциномы печени, иногда вызывают гипогликемию. Это объясняется увеличением утилизации глюкозы опухолью и продукцией гуморальных факторов с инсулиноподобным действием, таких как ростовые факторы и соматомедины.

Постгастрэктомия. Гипогликемия, развивающаяся спустя 2 часа после приема богатой углеводами пищи, часто наблюдается у пациентов с частичной гастрэктомией. Это связано с тем, что быстрое перемещение сахара в тонкий кишечник и усиленное высвобождение кишечных гормонов приводит к глюкозо-стимулированному высвобождению инсулина. Такое избыточное высвобождение инсулина вызывает гипогликемию.

Другие причины. Идиопатическая гипогликемия, исходя из определения, не имеет установленной причины. Со времени введения в практику методов определения инсулина у многих пациентов с поставленным диагнозом идиопатическая гипогликемия был определен **незидиобластоз** — диффузное увеличение панкреатических эндокринных клеток.

Чувствительность к лейцину была описана как специфическая причина гипогликемии, хотя сейчас нет четких корреляций между этими состояниями. Лейцин стимулирует секрецию инсулина, и для многих пациентов с повышенной чувствительностью к нему характерен гиперинсулинизм — незидиобластоз или инсулинома.

Кетотическая гипогликемия развивается при голодании или при заболеваниях, сопровождающихся снижением запасов гликогена в печени. Это состояние развивается как экстремальный ответ на лишение пищи.

Гипогликемия после приема большого количества углеводной пищи является нормальным физиологическим ответом, развивающимся после хирургического вмешательства на желудке.

Исследование гипогликемии у взрослых

Причины гипогликемии отличаются у пациентов различного возраста, так, например инсулинома является наиболее частым состоянием у взрослых, тогда как наследственные метаболические заболевания в этом возрасте крайне редки.

Некоторые причины гипогликемии, в особенности гипогликемии реактивной, могут выясниться при тщательном ознакомлении с историей жизни и болезни пациента.

Этими причинами могут быть лекарственные препараты, часто инсулин, прием алкоголя или постгастрэктомическое состояние.

Гипогликемические эпизоды у леченных инсулином больных диабетом и пациентов, лечившихся сульфонилмочевинной, обычно не вызывают диагностических проблем. Однако и диабетические и недиабетические пациенты иногда демонстрируют гипогликемию в ответ на введение инсулина, что должно дифференцироваться с инсулиномой.

Пациенты с инсулиномами иногда могут проявлять психиатрические симптомы, развивающиеся вследствие хронической нейрогликопении, и гипогликемия не всегда может стоять на первом плане в диагностике.

Для постановки диагноза **уровни глюкозы и инсулина** определяются утром натощак. Большой диагностической ценностью обладает соотношение инсулин/глюкоза, определяемые в одном и том же образце. Гипогликемия с неадекватно высокими уровнями инсулина в 90% случаев свидетельствует об инсулиноме. Для некоторых пациентов период голодания продлевают до 72 часов, концентрацию глюкозы и инсулина определяют каждые 4—6 часов.

У недиабетических пациентов симптомы фактической гипогликемии могут скрывать наличие у них инсулиномы. Эти состояния можно дифференцировать определением **С-пептида и инсулина** в крови. Они секретируются в эквимольных количествах, но С-пептид практически вдвое более стабилен. С-пептид является показателем эндогенной секреции инсулина, так как в терапевтических препаратах инсулина С-пептид содержится в очень небольших количествах. Уровни С-пептида в крови подавляются экзогенным введением инсулина, но неадекватно высоки при избыточной эндогенной секреции инсулина, например при инсулиноме.

Гипогликемия, вызываемая опухолями неостровковых клеток, обычно очень тяжела, и опухоли часто определяются физикальным обследованием или сканирующей техникой. При этом уровни инсулина, С-пептида и проинсулина в плазме очень низкие.

Гипогликемия у детей

Гипогликемия — частое метаболическое нарушение у детей, и ранняя диагностика его важна для предотвращения поражения мозга. В неонатальный период часто развивается преходящая гипогликемия, так как контроль нормального уровня глюкозы в крови устанавливается спустя несколько дней. Адаптация к энтеральному питанию необходима вместе с развитием способности к мобилизации глюкозы и кетонных тел. Такая адаптация часто задерживается у недоношенных детей или когда имеет место внутриутробная задержка роста.

Длительная и тяжелая гипогликемия подтверждают патологическую причину состояния. Для большинства новорожденных с преходящей гипогликемией характерен гиперинсулинизм, дефицит контринсулярных гормонов или дефицит ферментов глюконеогенеза или гликолиза. Последние из указанных причин полностью еще не изучены, но развиваются у маленьких детей обычно в возрасте 1—5 лет, когда запасы гликогена невелики. В условиях повышенной утилизации глюкозы, например при усиленной физической нагрузке или при инфекционных заболеваниях, продукция глюкозы ограничена и вследствие этого развивается гипогликемия.

Исследования. Минимально необходимыми исследованиями являются определение уровня глюкозы крови, инсулина в сыворотке и кетонных тел в крови и моче.

Кроме того необходимо определять содержание гормона роста, кортизола, лактата, НЭЖК и других промежуточных метаболитов, а также наличие восстанавливающих сахаров в моче.

Кетоз является физиологическим ответом на гипогликемию, и отсутствие кетоза подтверждает гиперинсулинизм или нарушенное окисление жирных кислот. Повышенные уровни и НЭЖК, и кетоновых тел развиваются, когда угнетается секреция инсулина и мобилизуются запасы жиров. Причины такого состояния включают голодание, дефицит кортизола, недостаток гормона роста или нарушение продукции глюкозы при наследственных метаболических нарушениях. Увеличение в крови концентрации лактата подтверждает такое нарушение, как болезнь накопления гликогена I типа или дефекты рециклинга промежуточных метаболитов гликолиза. При галактоземии и толерантности к глюкозе в моче появляются редуцирующие сахара. Экскреция специфических метаболитов с мочой часто характерна для наследственных метаболических заболеваний.

Лечение гипогликемии

Пациенты с установленным диагнозом гипогликемии требуют немедленного лечения вне зависимости от причин, вызвавших это состояние.

Уровень глюкозы крови должен измеряться с помощью тест-полосок, и образцы крови также должны направляться в лабораторию. Клиницисты, тем не менее, начинают проводить лечебные мероприятия на основании результатов тестирования.

Основной целью терапии коматозных больных или лиц с нарушением сознания должна быть коррекция гипогликемии с помощью внутривенного введения декстрозы или внутримышечного введения глюкагона.

Пациенты, находящиеся в сознании с сохраненной функцией глотания, должны принимать сладкое питье, конфеты или таблетки глюкозы.

Для коматозных пациентов, не способных глотать, мерой первой помощи может быть нанесение сладких пастообразных продуктов (джемы, варенья) на внутреннюю поверхность щек. Такой способ связан с риском аспирации, но может использоваться в экстренных случаях (особенно у детей).

Гипогликемия

- Гипогликемия — это не диагноз, а биохимическое состояние, связанное с различными заболеваниями.
- Лечение состоит во введении глюкозы независимо от причины состояния.
- Избыток инсулина, избыток алкоголя или низкокалорийное питание у больных сахарным диабетом – наиболее частая причина гипогликемии.

- Инсулинома характеризуется гипогликемией при очень высоких уровнях инсулина в крови.
- Гипогликемия у новорожденных может приводить к повреждению мозга.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ

Болезни накопления гликогена (гликогенозы)

Болезни накопления гликогена представляют собой группу наследственных заболеваний, характеризующихся отложением в тканях гликогена в аномальных количествах или аномальной структуры. Гликоген в основном определяется в печени и мышцах, синтезируется из глюкозы с участием ферментов, отличных от ферментов гликолиза (рис. 85).

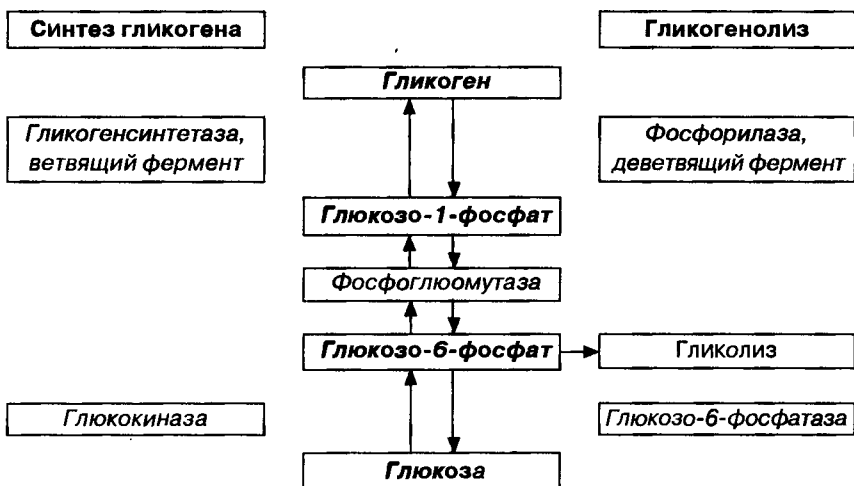


Рис. 85. Метаболизм гликогена

Во время синтеза гликогенсинтетаза катализирует присоединение глюкозо-1-фосфата 1,4-гликозидной связью к затравочному количеству гликогена. Гликоген также содержит точки ветвления, где с участием ветвящего фермента образуется связь α -1,6. Расщепление осуществляется комбинированным действием фосфорилазы, расщепляющей 1,4 связи, и деветвящего фермента, удаляющего α -1,6 связи.

Гликогеноз I типа (болезнь фон Гирке) вызывается дефицитом глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к нарушению высвобождения глюкозы из гликогена и, следовательно, к гипогликемии. Гликоген накапливается в печени, вызывая гепатомегалию. Также нарушается

метаболизм лактата, так как молочная кислота превращается в глюкозу через образование глюкозо-6-фосфата в цикле Кори. Поэтому клинически определяется и метаболический ацидоз. В связи с увеличением метаболизма глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути с образованием рибозо-5-фосфата и пуринов может наблюдаться гиперурикемия. Лактат также препятствует ренальной экскреции уратов, вызывая гиперурикемию. Симптомы других болезней накопления гликогена представлены в таблице 41.

Таблица 41

Симптомы болезней накопления гликогена

Тип	Основные ткани, вовлеченные в процесс	Дефицит фермента	Симптомы
I (фон Гирке)	Печень	Глюкозо-6-фосфатаза	Гипогликемия, лактоацидоз, гепатомегалия, гиперурикемия
II (Помпе)	Сердце, печень, мышцы	Лизосомальная (1,4) гликозидаза	Мышечная слабость, гипертрофия сердца, нормогликемия
III (Кори)	Печень, мышцы	Деветящий фермент	Гипогликемия, гепатомегалия
IV (Андерсена)	Печень	Гликогенветвящий фермент	Гипогликемия, гепатомегалия
V (Мак Ардля)	Мышцы	Фосфорилаза	Цирроз, мышечное утомление после нагрузки, миоглобинурия
VI (Херса)	Печень	Фосфорилаза	Гепатомегалия
VII (Таруи)	Мышцы	Фосфофруктокиназа	Мышечное утомление после нагрузки, миоглобинурия
VIII	Печень, мышцы	Киназа фосфорилазы	Гепатомегалия

Галактоземия

Нарушение метаболизма галактозы может быть следствием дефектов трех ферментов (рис. 86).

Чаще всего отмечается дефицит галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы, при котором наблюдаются проблемы с усвоением пищи, рвота и гипогликемия, развивающиеся вскоре после рождения. Позднее развиваются гепатомегалия, желтуха, асцит, катаракта, задержка умственного развития, нарушение почечной канальцевой функции, в частности глюкозурия и аминокацидурия.

Катаракта вызывается превращением альдозоредуктазой в хрусталиках галактозы в галактитол, что приводит к осмотическому нарушению.

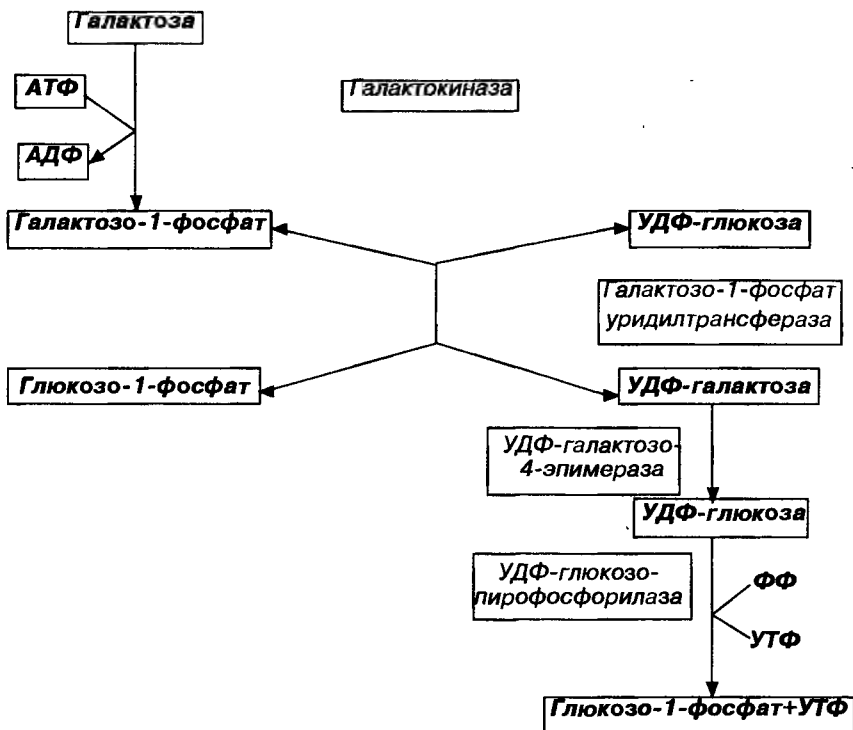


Рис. 86. Превращение галактозы в глюкозу

Другие симптомы, вызванные избытком галактозо-1-фосфата, такие, как нарушения печени, почек, мозга, не развиваются при дефиците галактокиназы, состояния, характеризующегося накоплением галактитола, а не галактозо-1-фосфата.

Наследственная непереносимость фруктозы

Наследственная непереносимость фруктозы связана с дефицитом фруктозо-1-фосфат альдолазы В, превращающей в печени

фруктозу в два трехуглеродные соединения. Симптомы не развиваются, пока с пищей не поступает сахароза. Тогда развивается гипогликемия, рвота и сонливость, вероятно, как результат внутриклеточного накопления фруктозо-1-фосфата. Фруктоза экскретируется в мочу, давая позитивную реакцию на редуцирующие вещества, но не на глюкозу.

Эссенциальная фруктозурия. Это доброкачественное состояние вызывается дефицитом фруктокиназы, фосфорилирующей фруктозу. Фруктоза при этом экскретируется с мочой. Обычно состояние диагностируется по определению в моче редуцирующих веществ.

Глава 7.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ, ФОСФОРА И МАГНИЯ

Кальций, фосфор и магний относятся к биогенным элементам, обладающим важными структурными, метаболическими и регуляторными функциями в организме. Рассмотрение особенностей гомеостаза данных элементов в одной главе связано с наличием тесной взаимосвязи между метаболизмом этих веществ.

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦИЯ И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Гомеостаз кальция

В организме взрослого человека содержится 1,0—1,5 кг (25 000—37 000 ммоль) кальция, свыше 98% которого находится в костной ткани. В костях кальций находится в основном в виде гидроксиапатитов — кристаллов, состоящих из кальция и фосфатов, а также небольшого количества гидроксида и карбоната кальция.

Лишь небольшая часть кальция скелета (~ 1%) способна обмениваться с плазмой, хотя процессы ремоделирования костей приводят к ежегодному обновлению почти 20% кальция скелета.

Приблизительно 1% кальция организма присутствует во внеклеточной жидкости, где его функции включают регуляцию нейро-мышечной возбудимости, выполнение кофакторной функции в составе ферментов свертывания крови.

Соотношение внеклеточного и внутриклеточного свободного кальция составляет 10 000 : 1. Внутри клеток свободные ионы кальция регулируют активность различных ферментов либо непосредственно, либо выполняя роль вторичного посредника и взаимодействуя с кальцийсвязывающими белками, такими, как тропонин С и кальмодулин. На рисунке 87 показано распределение кальция между компартментами организма.

В желудочно-кишечный тракт кальций поступает с пищей и секретами. Почти половина поступившего кальция путем активного транспорта всасывается в основном в верхних отделах тонкого кишечника.

Около 250 ммоль кальция ежедневно фильтруется почками — большая часть этого количества реабсорбируется проксимальными канальцами. Экскреция кальция с мочой составляет в норме 2,5—7,5 ммоль/л и зависит от количества поступившего в организм кальция. Небольшие количества кальция теряются с потом.

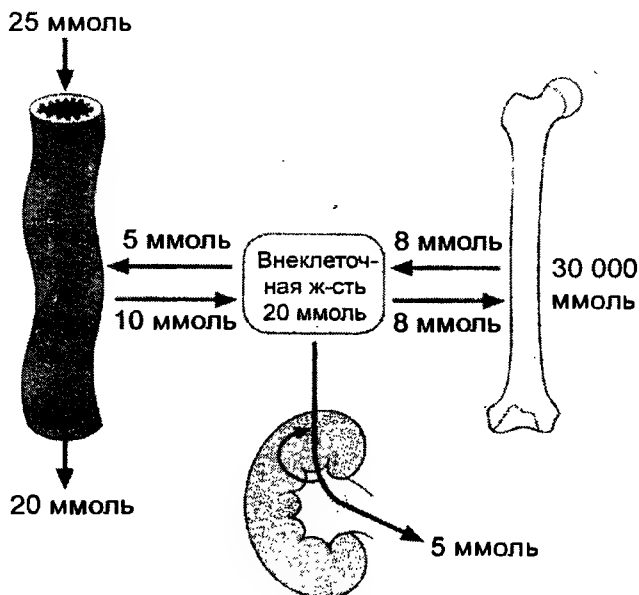


Рис. 87. Баланс кальция в норме

Гомеостаз кальция регулируется рядом гормонов (рис. 88).

Наиболее важным регулятором кальциевого гомеостаза является **паратгормон**. Этот гормон, состоящий из 84 аминокислотных остатков, секретируется паращитовидными железами в ответ на снижение содержания в плазме несвязанного кальция и магния. Паратгормон стимулирует резорбцию костной ткани и регулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах, предотвращая его потерю с мочой. **1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол)** регулирует всасывание кальция и фосфатов в кишечнике, регулируя синтез белка, переносящего кальций через энтероциты. Этот стероидный гормон образуется из витамина D (холекальциферола) последовательным гидроксилированием в печени (в положении С-25) и почках (в положении С-1). Однако гидроксилирование в почках является паратгормон-зависимым, то есть всасывание кальция из кишечника также регулируется (косвенно) паратгормоном. **Кальцитонин** представляет собой пептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков и секретируемый С-клетками щитовидной железы. Он понижает концентрацию кальция в плазме ингибированием костной резорбции и канальцевой реабсорбции кальция. Вместе с тем роль этого гормона до конца не уста-



Рис. 88. Роль паратгормона в коррекции низкого уровня кальция в плазме

Паратгормон стимулирует:

- 1 — Резорбцию костей
- 2 — Канальцевую реабсорбцию в почках
- 3 — Синтез 1,25-ДХКФ и всасывание Са из ЖКТ (4)

новлена, так как удаление щитовидной железы не приводит к нарушениям кальциевого гомеостаза.

Кальций сыворотки

У здоровых людей общее содержание кальция в сыворотке составляет около 2,4 ммоль/л. Почти половина этого количества связана с белком, в основном альбумином. Связывание зависит от значения pH и снижается при ацидозе, так как боковые ветви аминокислот альбумина приобретают больший положительный заряд. Наоборот, уровень связывания увеличивается при наличии алкалоза. Таким образом, процент несвязанного кальция увеличивается при ацидозе и снижается при алкалозе.

Несвязанный кальций — это биологически активная фракция общего кальция плазмы и поддержание его концентрации в узких пределах необходимо для нормального функционирования ЦНС, обеспечения проницаемости мембран, мышечного сокращения и секреции желез. Концентрация несвязанного кальция контролируется паращитовидной железой и паратгормоном, действие которых направлено на поддержание этой концентрации на постоянном уровне.

Хотя имеется возможность измерения фракции несвязанного кальция (часто неправильно называемого «ионизированным» кальцием), для этого необходима особая техника сбора и специальное оборудование. Чаще лаборатории определяют концентрацию общего кальция (то есть связанного и несвязанного кальция) в образце крови. Такое интегральное определение приводит к трудностям при интерпретации результатов. Изменения в концентрации сывороточного альбумина у пациентов может изменять концентрацию общего кальция. Если концентрация сывороточного альбумина падает, общее содержание сывороточного кальция также снижается, так как снижается фракция связанного кальция. Несвязанный кальций остается нормальным — его уровень поддерживается паратгормоном (рис. 89).

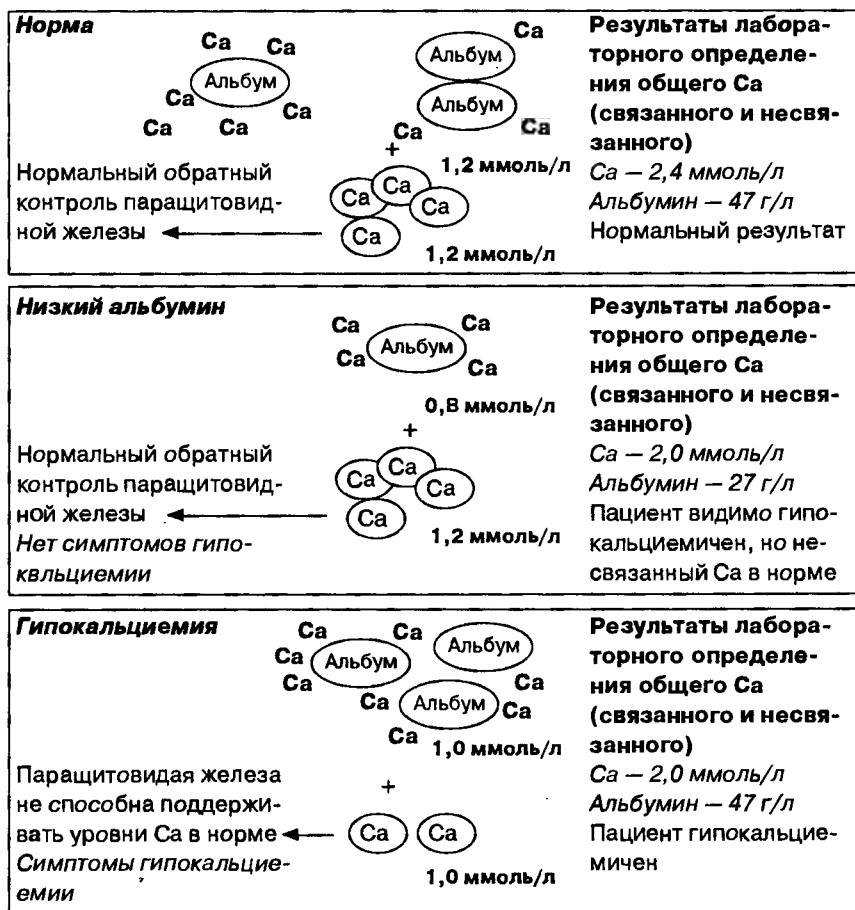


Рис. 89. Связывание кальция альбумином

Важно помнить, что гомеостатические механизмы регуляции уровня кальция в сыворотке отвечают за несвязанную фракцию, а не за общий кальций. Пациенты с низким содержанием альбумина (а таких пациентов достаточно много) характеризуются меньшим уровнем сывороточного кальция, но имеют нормальный уровень несвязанного кальция. Эти пациенты не должны рассматриваться как гипокальциемичные.

Для разрешения этой проблемы и для того, чтобы такие пациенты ошибочно не относились к гипокальциемичным, клиницисты-биохимики используют понятие «**уточненный**» кальций. Большинство лабораторий определяют и общий кальций и альбумин. Если содержание альбумина ненормально, рассчитывают, какое количество общего кальция должно было быть, если бы уровень альбумина был нормальным.

Один из таких расчетов состоит в следующем:

«Уточненный» кальций = общий измеренный кальций + 0,02 (47-альбумин)
(ммоль/л)

Измеренный кальций «уточняется» 0,1 ммоль/л на каждые 5 г/л альбумина, меньшего, чем 47 г/л.

Гипокальциемия

Этиология

Причины гипокальциемии включают:

- **Гипопаратиреоидизм:** идиопатический, после хирургического вмешательства на шее или в результате дефицита магния.
- **Дефицит витамина D:** может быть связан с мальабсорбцией, с неадекватным питанием и недостаточной инсоляцией. Это может приводить к заболеваниям костной ткани, остеомалации у взрослых и рахиту у детей.
- **Заболевания почек:** поврежденные почки снижают синтез 1,25-дигидроксисхолекальциферола. Увеличенная гиперпродукция паратгормона в ответ на гипокальциемию при отсутствии лечения может приводить к заболеваниям костей.
- **Псевдогипопаратиреоидизм:** паратгормон секретируется, но имеет место недостаточность тканевых рецепторов-мишеней для ответа на гормон.
- **Редкие причины:** малигнизация, острый рабдомиолиз, острый панкреатит или последствия пересадки костного мозга.

Клинические симптомы

Клинические симптомы гипокальциемии включают:

- неврологические нарушения, такие, как онемение, тетанию, умственные расстройства;
- сердечно-сосудистые симптомы, проявляющиеся аномальной ЭКГ;
- катаракты.

Тактика исследования и дифференциальная диагностика гипокальциемии приведены на рисунке 90.

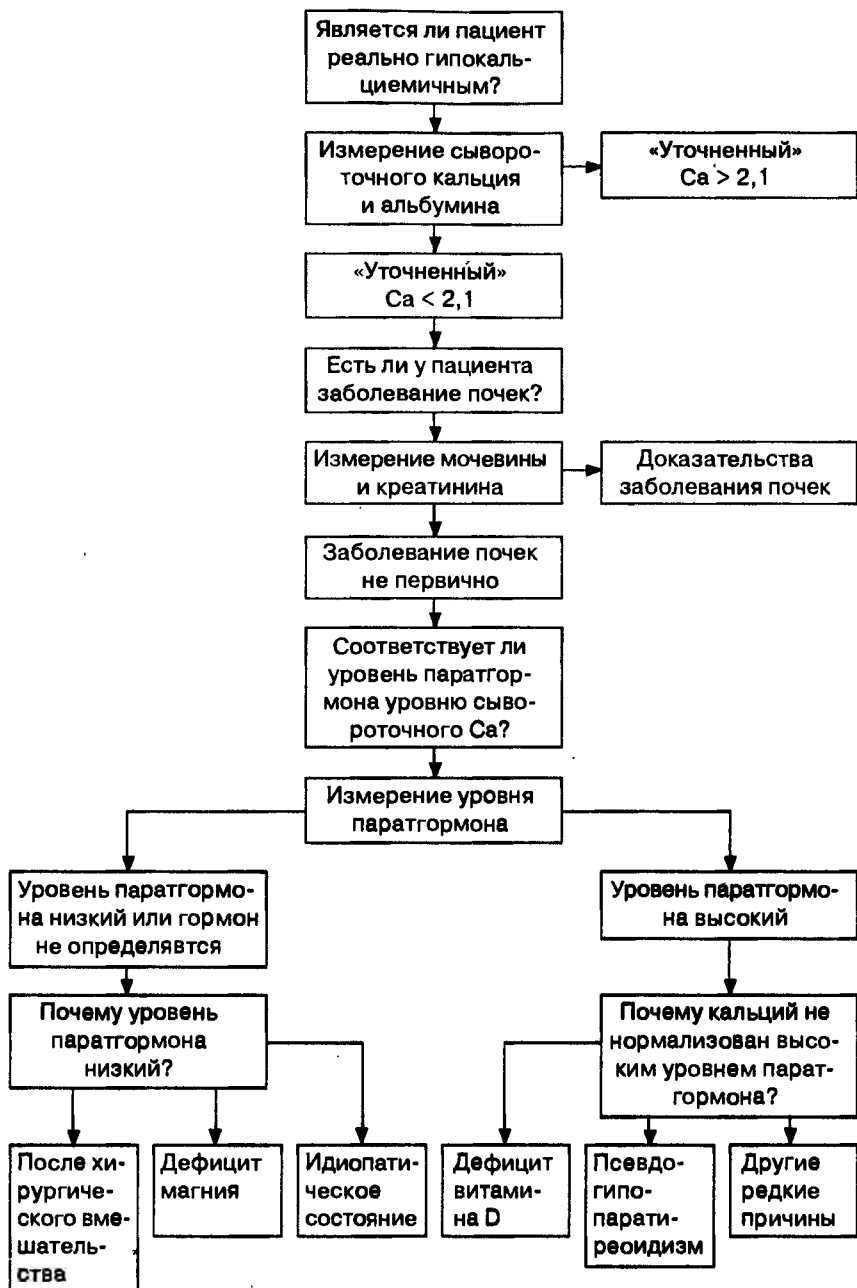


Рис. 90. Тактика диагностики гипокальциемии

Лечение

Лечение зависит от причины гипокальциемии. Пероральный прием препаратов кальция назначают при умеренных нарушениях. Может назначаться 1,25-дигидроксисолекальциферол или синтетический метаболит витамина D — 1 α -гидроксисолекальциферол.

Гомеостаз кальция и гипокальциемия

- Расчет «уточненного» кальция должен проводиться для правильной интерпретации результатов измерения концентрации общего кальция у пациентов с ненормальным уровнем альбумина.
- Если у гипокальциемичного пациента имеет место низкий или неопределяемый уровень паратгормона в сыворотке, значит он является гипопаратиреоидным.
- Если паратгормон неадекватно повышен при низком уровне кальция, причиной может быть дефицит витамина D.
- У пациентов с хронической почечной недостаточностью часто определяется гипокальциемия в связи с неспособностью клеток почек продуцировать 1,25-дигидроксисолекальциферол. Результатом может быть вторичный гиперпаратиреоидизм и заболевания костей.

Гиперкальциемия

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоидизм или гиперкальциемия при опухолях. Высокий уровень кальция в сыворотке может быть обнаружен у пациентов в клиниках случайно, так как симптомы гиперкальциемии неспецифичны. Причины гиперкальциемии представлены в таблице 42.

Первичный гиперпаратиреоидизм чаще всего связан с простой паратиреоидной аденомой, которая секретирует паратгормон независимо от механизма обратного контроля уровня кальция в плазме. **Гиперкальциемия, связанная с малигнизацией**, — наиболее частая причина высокого уровня кальция у больных, находящихся в клиниках. Некоторые опухоли секретируют белок, который обладает свойствами, подобными паратгормону (паратгормонподобный белок).

Более редкие причины гиперкальциемии включают:

- **Неадекватную дозировку витамина D или его метаболитов**, например при лечении гипопаратиреоидизма или почечных заболеваний.
- **Грануломатозные заболевания** (такие, как саркоидоз или туберкулез) или определенные опухоли (такие, как лимфома), синтезирующие 1,25-дигидроксисолекальциферол.
- **Тиреотоксикоз** очень часто приводит к усилению обменных процессов в костной ткани и гиперкальциемии.

- **Лечение диуретиками:** обычно наблюдается умеренная гиперкальциемия.
- **Иммобилизация:** особенно у молодых людей и пациентов с болезнью Пэджета.
- **Заболевания почек.** Длительный вторичный гиперпаратиреозидизм может привести к секреции паратгормона, который становится независимым от механизмов контроля за кальцием. Эта ситуация носит название **третичный гиперпаратиреозидизм**.
- **Кальциевая терапия.** При оперативных вмешательствах на сердце пациенты часто получают кальцийсодержащие растворы, что может сопровождаться преходящей гиперкальциемией.
- **Диуретическая фаза острой почечной недостаточности или выздоровление при тяжелом рабдомиолизе.**
- **Молочно-щелочной синдром:** комбинация увеличенного поступления кальция вместе с бикарбонатами могут вызывать тяжелую гиперкальциемию, но такое состояние развивается очень редко.

Таблица 42

Причины гиперкальциемии

Гиперпаратиреозидизм • Первичный гиперпаратиреозидизм • Третичный гиперпаратиреозидизм • Множественная эндокринная неоплазия
Злокачественные новообразования • Опухоли с метастазами • Опухоли, продуцирующие гуморальные факторы
Избыток витамина D • Интоксикация витамином D • Избыточная продукция гранулемой • Идиопатическая гиперкальциемия у детей
Высокий уровень метаболизма костной ткани • Тиреотоксикоз • Болезнь Пэджета (при иммобилизации) • Применение тиазидных диуретиков
Другие причины • Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия • Молочно-щелочной синдром

Клинические симптомы

К клиническим симптомам гиперкальциемии относятся:

- неврологические и психиатрические симптомы, такие, как сонливость, спутанность сознания, раздражительность и депрессия;
- желудочно-кишечные нарушения: анорексия, абдоминальные боли, тошнота и рвота, запор;
- ренальные симптомы: жажда и полиурия, почечные камни;
- сердечные аритмии.

Диагностика

Тактика диагностики гиперкальциемии представлена на рисунке 91.

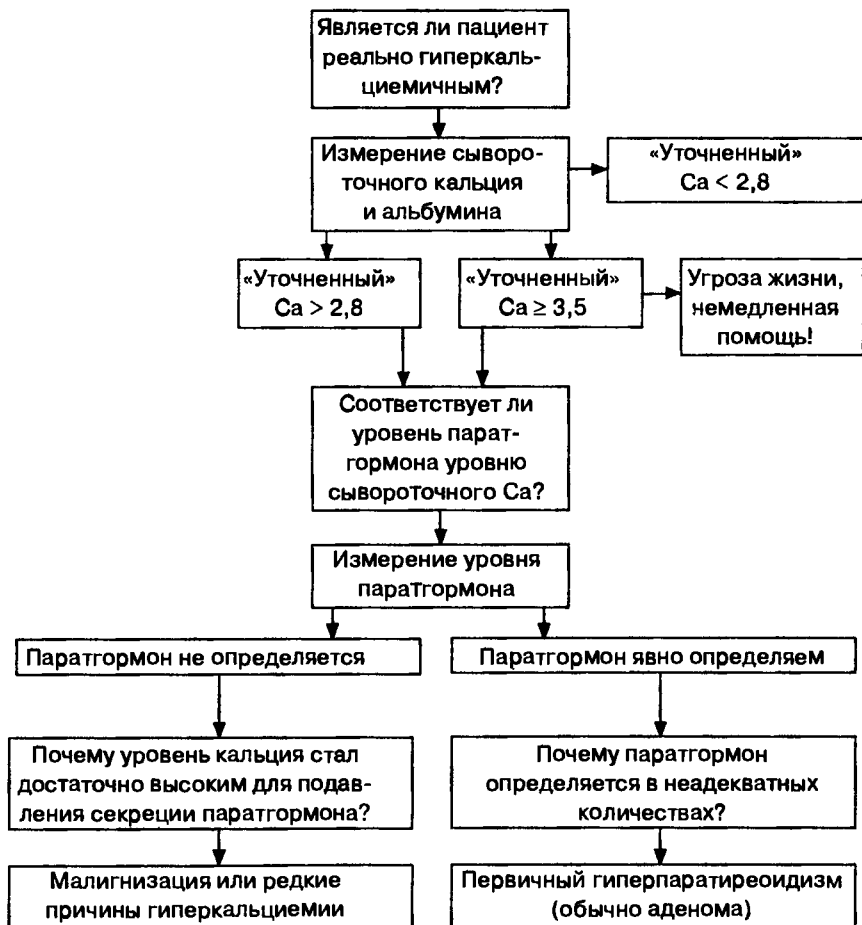


Рис. 91. Диагностика гиперкальциемии

Лечение

Лечение должно быть немедленным, если значение «уточненного» кальция сыворотки превышает 3,5 ммоль/л. Прежде всего необходимо добиться снижения уровня кальция до безопасного уровня. Сначала для восстановления гломерулярной фильтрации и стимуляции диуреза внутривенно вводятся солевые растворы.

Хотя для лечения находят применение стероиды, кальцитонин, фосфаты, наилучшим эффектом понижения уровня кальция обладают **бисфосфонаты**, ставшие лечением выбора для пациентов с гиперкальциемией при малигнизации. Эти вещества действуют как ингибиторы костной резорбции.

По возможности необходимо устранить причину гиперкальциемии. Хирургическое удаление паратиреоидной аденомы обычно приводит к полному излечению пациентов с первичным гиперпаратиреоидизмом. Развивающаяся после успешного хирургического вмешательства преходящая гипокальциемия может быть устранена применением метаболитов витамина D.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

Относится к редким состояниям, при которых ошибочный диагноз может приводить к неоправданному хирургическому вмешательству. При семейной гипокальциурической гиперкальциемии высокий уровень кальция плазмы воспринимается парацитовидными железами как норма; пациент характеризуется нормальным уровнем паратгормона, но у него определяется гиперкальциемия. Обычно у таких пациентов не наблюдаются клинические симптомы гиперкальциемии, но им может ставиться диагноз первичного гиперпаратиреоидизма, так как определяемый уровень паратгормона противоречит высокому содержанию кальция в сыворотке.

При обследовании шеи у пациентов не определяется аденома парацитовидной железы, что может быть подтверждением наличия у членов семьи асимптоматичной гиперкальциемии. Пациенты с таким состоянием не нуждаются в лечении. По крайней мере таким людям лучше оставаться с неустановленным диагнозом, чем подвергнуться неоправданному хирургическому вмешательству.

Гиперкальциемия у этих пациентов может быть умеренной и асимптоматичной. Иногда возможно отличить это состояние от первичного гиперпаратиреоидизма, основываясь на данных экскреции кальция с мочой, которая неадекватно низка по отношению к уровню сывороточного кальция. Однако на практике уровни экскреции кальция с мочой при этих состояниях совпадают. О наличии такой семейной патологии всегда нужно думать, когда рассматриваются причины асимптоматичной гиперкальциемии у относительно молодых пациентов.

Гиперкальциемия

- Определение в сыворотке концентраций кальция и альбумина, также как и расчет «уточненного» кальция позволяют правильно оценить тяжесть гиперкальциемии.
- Гиперкальциемия чаще всего является следствием паратиреоидной аденомы или связана с малигнизацией. При аденоме паратгормон сыворотки будет определяться, тогда как при гиперкальциемии – симптоме малигнизации — высокий уровень кальция подавляет паратиреоидную функцию и паратгормон в сыворотке не определяется.
- Уровень кальция в сыворотке, превышающий 3,5 ммоль/л, опасен для жизни.
- Бисфосфонаты способны быстро снижать уровень кальция в сыворотке, угнетая резорбцию костной ткани.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

Обнаружение у пациентов гипер- или гипокальциемии не свидетельствует об обязательном наличии у них изменений в костной ткани. Вместе с тем, тяжелые заболевания костей могут наблюдаться и при нормальном уровне кальция в сыворотке. К наиболее частым заболеваниям костей относятся:

- остеопороз;
- остеомалация и рахит;
- болезнь Паджета.

Метаболизм костной ткани

Костная ткань характеризуется постоянно протекающими процессами распада и образования (рис. 92). Клинические наблюдения за пациентами должны установить какой из этих процессов преобладает. Для наблюдения за течением заболевания и за ходом лечения могут использоваться биохимические маркеры резорбции и образования кости.

Гидроксипролин, образующийся при распаде коллагена, может использоваться как маркер резорбции костной ткани. Однако на уровень гидроксипролина в моче существенно влияет пищевой желатин. Поэтому имеется необходимость в поиске лучших маркеров костной резорбции. Ими могут быть продукты деградации коллагена: фрагменты молекулы, содержащие пиридиновые поперечные связи. **Дезоксипиридинолин** — одна из таких молекул, специфичных для костей, не метаболизируемых и не подверженных влиянию диеты.

Активность **щелочной фосфатазы (ЩФ)** традиционно используется как индикатор метаболизма костной ткани. Остеобласты, ко-

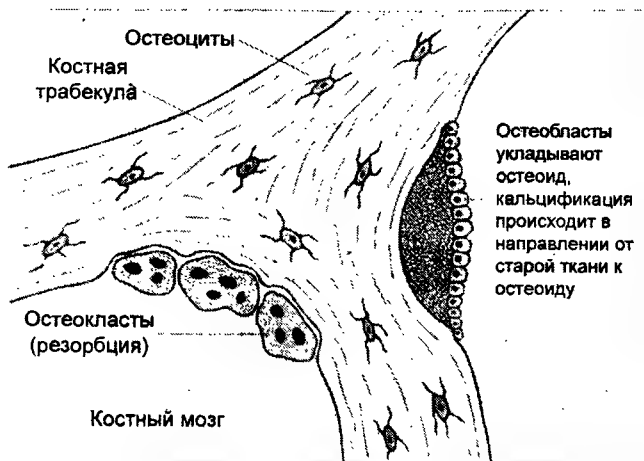


Рис. 92. Процесс ремоделирования кости

которые укладывают коллагеновый каркас и минеральный матрикс кости, характеризуются высокой активностью этого фермента.

Увеличенная остеобластная активность проявляется повышением уровня щелочной фосфатазы в образцах сыворотки. У детей, характеризующихся более активным ростом костей по сравнению со взрослыми, определяются повышенные «нормальные» уровни активности ЩФ. Кроме того ЩФ также вырабатывается клетками, выстилающими билиарные каналы, и активность ее возрастает при холестазе. Для диагностики заболеваний костей могут определяться изоферменты ЩФ, но необходимость в разработке более специфичных чувствительных маркеров сохраняется. Этим требованиям может удовлетворять **остеокальцин**. Он вырабатывается остеобластами и является важным неколлагеновым компонентом костной ткани. Не весь остеокальцин, вырабатываемый остеобластами, инкорпорирован в костный матрикс. Часть его высвобождается в плазму и является чувствительным индикатором остеобластной активности. Тест может выполняться специализированными лабораториями.

Частые заболевания костей

Остеопороз

Наиболее частое заболевание костной ткани (обсуждается далее).

Остеомалация и рахит

Остеомалацией называется нарушение минерализации костной ткани у взрослых. Рахит характеризуется нарушениями минерали-

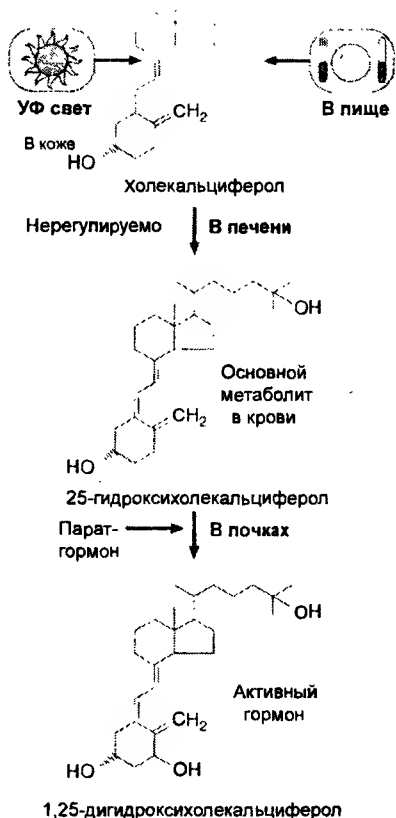


Рис. 93. Основные этапы метаболизма витамина D

Усиленная остеобластная активность восстанавливает резорбированную кость, но новые кости организуются неупорядоченно. Клиническая манифестация связана с болями в костях, которые могут быть очень интенсивными. При этом заболевании повышена активность щелочной фосфатазы и уровень гидроксипролина в моче. Эти показатели служат для мониторинга прогрессирования заболевания.

В настоящее время предполагают вирусную причину заболевания, хотя этиология до конца не установлена.

Другие заболевания костей

- **Витамин D-зависимый рахит 1-го и 2-го типа.** Эти довольно редкие заболевания костей связаны с генетическим наруше-

зации костей и хрящей у детей. Дефицит витамина D является самой частой причиной рахита и остеомалации, поэтому введение витамина D с пищей устраняет эти состояния у большинства пациентов, за исключением лиц пожилого возраста и определенных этнических групп. Пожилые азиатские женщины, находящиеся на растительной диете, особенно подвержены риску развития остеомалации.

Обеспеченность организма витамином D может быть охарактеризована измерением основного циркулирующего метаболита 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке. Метаболизм витамина D показан на рисунке 93.

При тяжелой остеомалации, вызванной дефицитом витамина D, уровень кальция в сыворотке вначале снижается, а затем повышается при секреции паратгормона. Уровень щелочной фосфатазной активности при этом также будет повышаться.

Болезнь Педжета

Это довольно частое заболевание характеризуется повышенной остеокластной активностью, приводящей к усиленной резорбции костной ткани.

нием, приводящим к неспособности вырабатывать активные метаболиты витамина D, или связаны с рецепторными дефектами, делающими невозможным восприятие гормона.

- **Опухолевый кльциноз.** Характеризуется эктопической кальцификацией вокруг суставов.
- **Гипофосфатезия.** Эта форма рахита или остеомалации связана с дефицитом щелочной фосфатазы.
- **Гипофосфатемический рахит.** Предполагают, что в основе лежит дефект почечных канальцев, заключающийся в неспособности удерживать фосфаты.
- **Остеопетроз** — состояние, характеризующееся патологической резорбцией кости.
- **Дефектный остеогенез.** Синдром хрупкости костей — врожденное заболевание, частота которого составляет 1 на 20000 новорожденных.

Диагностика указанных заболеваний возможна в специализированных лабораториях.

Биохимическое тестирование при нарушениях обмена кальция и заболеваниях костной ткани

К биохимическим тестам, используемым в диагностике указанных заболеваний, относятся измерение уровня кальция, альбумина, фосфатов и щелочной фосфатазы в образцах сыворотки крови.

Дополнительными тестами могут быть определение:

- паратгормона;
- магния;
- экскреции кальция с мочой;
- 25-гидроксихолекальциферола;
- экскреции гидроксипролина с мочой;
- остеокальцина.

Характерные биохимические изменения при некоторых частых заболеваниях костей приведены в таблице 43.

Таблица 43

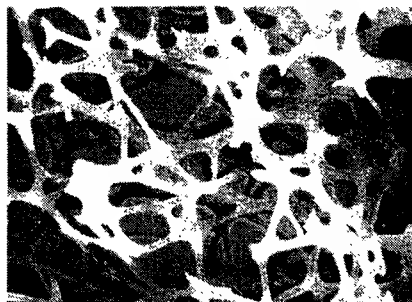
Биохимические изменения при заболеваниях костей

Заболевание	Биохимическая характеристика
Метастазы в кости	<i>Кальций</i> сыворотки может быть высоким, низким или нормальным. <i>Фосфаты</i> могут быть высокими, низкими или в норме. <i>Паратгормон</i> обычно низкий. <i>ЩФ</i> может быть повышена или нормальна.

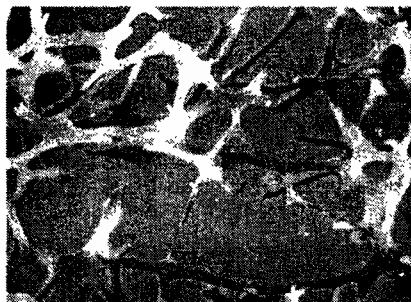
Заболевание	Биохимическая характеристика
Остеомалация/рахит	Кальций имеет тенденцию к снижению или существенно снижен. Паратгормон повышается. 25-гидроксиколекальциферол снижается, если заболевание связано с дефицитом витамина D.
Болезнь Паджета	Кальций в норме. ЩФ существенно повышена.
Остеопороз	Биохимические изменения незначительны
Почечная остеодистрофия	Кальций снижен. Паратгормон в плазме очень высок.

ОСТЕОПОРОЗ

В настоящее время остеопороз представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Одна из четырех женщин и один из двадцати мужчин старше 60 лет в Европе переносят переломы, связанные с остеопорозом. Это состояние характеризуется снижением массы костной ткани на единицу объема. Состав матрикса при этом обычно нормальный, но количество его существенно меньше, чем в норме. Кортикальные области костей при остеопорозе тоньше нормальных, а трабекулы меньше по размерам и слабее по прочности (рис. 94).



(а)



(б)

Рис. 94. Нормальная трабекулярная структура кости (а) и изменения при остеопорозе (б)

Лица обоего пола постепенно утрачивают костную ткань в течение жизни, но у женщин этот процесс ускоряется в постклимактерическом периоде. Это состояние с неизвестной этиологией носит название **первичный остеопороз**.

Ускоренная потеря костной ткани, приводящая ко **вторичному остеопорозу**, может вызываться:

- определенными лекарственными препаратами, особенно длительным приемом кортикостероидов или гепарина;
- обездвиженностью;
- курением;
- алкоголем;
- синдромом Иценко-Кушинга;
- половой недостаточностью;
- гипертиреозом;
- заболеваниями ЖКТ.

Диагностика

Для определения нарушения необходимы последовательные измерения плотности костной ткани, но часто диагноз может ставиться и на основании единичного определения.

Для многих пациентов первым свидетельством заболевания являются компрессионные переломы позвоночника в области дистального радиуса или шейной области.

Такие переломы позвоночника могут происходить медленно и относительно безболезненно в течение длительного периода времени.

Роль клинико-биохимических тестов

Биохимические тесты неэффективны в диагностике первичного остеопороза или при мониторинге ускоренной потери костной ткани. Биохимические анализы могут использоваться для установления причин вторичного остеопороза, являющегося симптомом гипертиреоза, недостаточности гонад, синдрома Иценко-Кушинга.

Лечение

Предотвращение заболевания более эффективно, чем лечение. Профилактика должна начинаться в детстве с хорошего питания и физических упражнений. Наиболее информативным показателем риска развития остеопороза является масса скелета в 16-летнем возрасте. К лечебным и профилактическим мероприятиям относятся:

- *Минимизация приема кортикостероидов*
- *Отказ от курения*
- *Заместительная гормональная терапия и применение кардиопротекторов в период менопаузы*

При стабилизации остеопороза необходимо продолжать пероральный прием кальция.

Заболевания костей

- Щелочная фосфатаза — маркер процесса образования костной ткани. Гидроксипролин мочи — маркер процесса костной резорбции.

- Остеомалация, вызванная дефицитом витамина D, может сопровождаться обнаружением низкого уровня 25-гидроксиколекальциферола. При тяжелом заболевании ЩФ сыворотки будет повышенной. Уровень кальция может снижаться, а затем будет соответствовать возрастанию уровня паратгормона.
- Характерными биохимическими симптомами болезни Паджета является сильно повышенная активность ЩФ как следствие усиленного обмена костной ткани.

ГОМЕОСТАЗ ФОСФОРА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Общее содержание фосфатов в организме у взрослого человека составляет около 25 000 ммоль. Почти 80% от этого количества находятся в костях, 15% — во внутриклеточной жидкости и 0,1% — во внеклеточной жидкости (рис. 95).

Функции фосфатов заключаются в поддержании структуры клеточных мембран, участии в энергетическом обмене, регуляции активности ферментов, транспорте кислорода и связывании H^+ .

Фосфаты являются наиболее представительными анионами внутри клеток, где их концентрация достигает 100 ммоль/л. Большинство внутриклеточных фосфатов ковалентно связаны с липидами и белками.

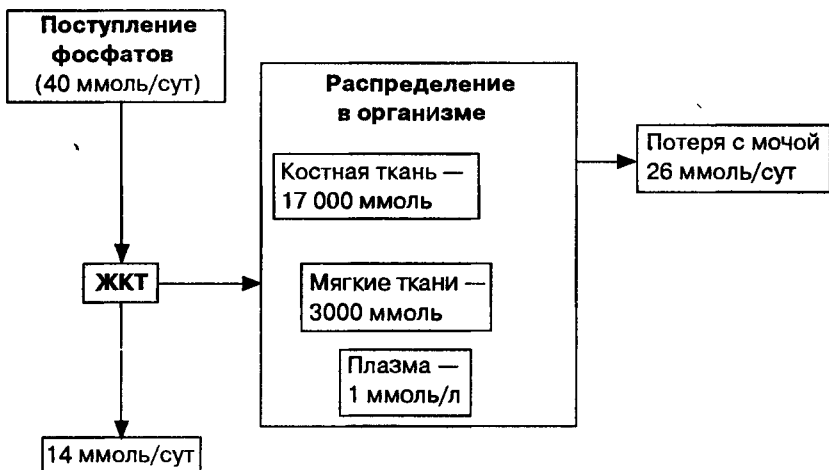


Рис. 95. Баланс фосфатов в норме

Изменения в фосфатном пуле сопровождают отложение и резорбцию кальция в костной ткани. Контроль внеклеточной концентрации фосфатов осуществляется почками, где канальцевая реабсорбция подавляется паратгормоном. Фосфаты, не реабсорбируемые в почечных канальцах, действуют как важный буфер мочи.

Неорганический фосфат плазмы

При физиологической концентрации водородных ионов фосфаты существуют во внеклеточной жидкости в виде одно- и двузамещенных фосфатов. Обе формы вместе определяются как «фосфат» и общее содержание его находится в пределах 0,80—1,40 ммоль/л. Иногда термин «неорганический фосфат» используется для дифференцирования этих форм от органически связанного фосфата (например в составе АТФ, метаболитов гликолиза, креатинфосфата). Около 20% фосфатов плазмы связано с белком, хотя в отличие от связывания кальция это не имеет большого биологического значения.

В плазме кальций и фосфаты часто находятся в реципрокных отношениях, то есть повышенный уровень фосфатов коррелирует со снижением уровня кальция.

Гиперфосфатемия

Устойчивая гиперфосфатемия может быть результатом отложения фосфата кальция в мягких тканях. Причины высокого уровня фосфатов в сыворотке включают:

- **Почечную недостаточность.** Нарушается экскреция фосфатов, что является частой причиной гиперфосфатемии.
- **Гипопаратиреоидизм.** Низкий уровень циркулирующего паратгормона снижает экскрецию фосфатов почками, что сопровождается высоким уровнем фосфатов сыворотки.
- **Гемолиз.** Может происходить у пациентов внутрисосудисто или быть следствием нарушения подготовки образцов.
- **Псевдогипопаратиреоидизм.** Состояние связано с наличием тканей, резистентных к паратгормону.

Гипофосфатемия

Тяжелая гипофосфатемия ($< 0,3$ ммоль/л) является редким состоянием, вызывающим мышечную слабость, что может приводить к дыхательной недостаточности. Симптомы нарушения требуют немедленного внутривенного введения фосфатов. Более частым состоянием является умеренная гипофосфатемия.

К причинам понижения уровня сывороточных фосфатов относятся:

- **Гиперпаратиреоидизм.** Результатом повышенного уровня паратгормона является снижение экскреции фосфатов почками, что сопровождается низкой концентрацией фосфатов в сыворотке.

- **Врожденные дефекты канальцевой реабсорбции фосфатов**, при которых фосфат теряется организмом.
- **Прием неабсорбируемых антацидов** (например гидрокси алюминия). Эти вещества предотвращают всасывание фосфата.
- **Лечение диабетического кетоацидоза**. Эффект инсулина заключается в перемещении глюкозы в клетки, что приводит к подобному же перемещению фосфатов, лежащему в основе гипофосфатемии.
- **Тяжелый пищевой дефицит**. Гипофосфатемия часто регистрируется у голодающих пациентов.
- **Онкогенная гипофосфатемия**. Эта редкая форма тяжелой гипофосфатемии, вызывается опухолями.

ГОМЕОСТАЗ МАГНИЯ И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Хотя биологическое значение ионов магния (Mg^{2+}) хорошо изучено, роль этого катиона в клинической медицине периодически пересматривается. Ионы магния — это вторые по представительности внутриклеточные катионы после калия.

Около 300 ферментных систем являются магнием-активируемыми, поэтому многие внутриклеточные процессы зависят от наличия ионов магния. К ним относятся гликолиз, окислительный метаболизм, трансмембранный перенос калия и кальция и другие процессы.

Также как и внутриклеточные процессы, электрические свойства клеточных мембран зависят от изменений внеклеточной концентрации магния. Любые заключения по оценке гомеостаза магния должны даваться с учетом взаимодействия между ионами Mg^{2+} , K^+ и Ca^{2+} .

Магний оказывает влияние на секрецию паратгормона паратиреоидными железами, и тяжелая гипомагниемия может вызывать гипопаратиреоидизм.

Гомеостаз магния

Так как магний является составной частью хлорофилла, к важным пищевым источникам этого иона относятся зеленые растения, так же как хлеб и мясо животных.

Среднесуточное поступление магния должно составлять около 15 ммоль. Детям, беременным и кормящим женщинам требуются большие количества магния. Около 30% пищевого магния всасывается из тонкого кишечника и распределяется во всех метаболически активных тканях (рис. 96).



Рис. 96. Баланс магния в норме

Магний сыворотки

Гипермагниемия — это нечастое, но иногда наблюдаемое при почечной недостаточности состояние. Гипомагниемия обычно связана с дефицитом поступающего магния. Симптомы этого состояния сходны с таковыми при гипокальциемии и заключаются в нарушении нейромышечной функции — тетании, гипервозбудимости, треморе, судорогах и мышечной слабости.

Дефицит магния

Так как магний представлен в большинстве потребляемых продуктов, низкое поступление магния обычно связано с общей недостаточностью питания. Симптомы магниевой недостаточности могут быть следствием:

- недостаточности питания, связанного с кишечной мальабсорбцией, тяжелой рвотой, диареей и другими причинами кишечных нарушений;
- осмотического диуреза (например при сахарном диабете);
- длительного применения диуретиков, особенно при недостатке питания;
- терапии цитотоксическими препаратами, угнетающими канальцевую реабсорбцию магния;
- лечения иммунодепрессантами, циклоспорином.

Лабораторная диагностика

Повторное определение в образцах сыворотки концентрации магния, не превышающей 0,7 ммоль/л, является доказательством зна-

чительного метаболического нарушения, требующего лечения препаратами магния. Вместе с тем внутриклеточное снижение уровня магния может наблюдаться и тогда, когда концентрация магния в сыроворотке находится в пределах нормальных значений.

Исследовательские процедуры предполагают использование ЯМР-спектроскопии для определения «свободного» магния внутри клеток и прямого определения магния в лейкоцитах периферической крови или в образцах мышечных биоптатов.

Лечение

Для купирования дефицита магния предложено применение пероральных, внутримышечных и внутривенных средств. При наличии почечной недостаточности введение солей магния должно проводиться с осторожностью.

Фосфаты и магний

- Гиперфосфатемия часто является следствием почечной недостаточности.
- Гипофосфатемия может быть результатом повышенного содержания паратгормона или следствием врожденных нарушений почечной реабсорбции фосфатов.
- Дефицит магния развивается в результате недостаточности поступления магния и увеличения почечных или кишечных потерь.
- Дефицит магния может быть осложнением кишечных заболеваний или следствием хирургического вмешательства, результатом повреждения почек нефротоксинами, диуретиками или осложнением диабета.

Глава 8.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

Фундаментальным свойством организма человека является способность к **саморегуляции**. Регуляторные механизмы направлены на поддержание **гомеостаза** (динамического постоянства внутренней среды организма). В настоящее время говорят о наличии единой системы **нейроэндокринноиммунной регуляции** всех процессов, происходящих в организме (рис. 97).

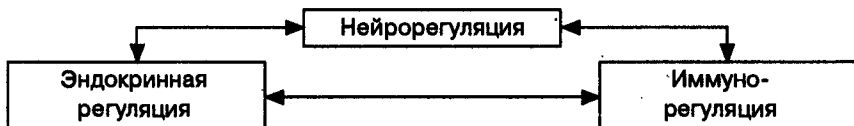


Рис. 97. Нейроэндокринноиммунная регуляция функций организма

Нейрорегуляция основана на пороговых стереотипных ответах и играет ведущую роль в управлении движением, сборе афферентной информации, в регуляции быстрых типовых реакций на различные стимулы.

К особенностям **эндокринной регуляции** относятся беспороговый принцип реагирования, большое разнообразие эффектов взаимодействия гормонов, исключая господство стереотипии.

Гормоны служат основными регуляторами в отношении:

- обмена веществ;
- клеточной пролиферации;
- роста тканей;
- долговременных адаптивных реакций.

В настоящее время получены доказательства эндокринной функции практически всех органов и тканей организма, тем не менее есть органы, основной функцией которых является участие в эндокринном контроле. Методам оценки состояния именно этих органов посвящена эта глава.

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Гормоны

Гормоны — это вещества органической природы, вырабатываемые в специализированных клетках желез внутренней секреции

(эндокринных желез) или других органов, поступающие в кровь, лимфу, межклеточную жидкость, и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

Гормоны относятся к информационным молекулам, включающим и выключающим определенные клеточные программы или модулирующие эффективность их осуществления. Гормоны приводят либо к быстрой активации ферментов, имеющихся в клетке, либо вызывают медленную реакцию за счет стимуляции изначального синтеза ферментов.

Для гормонов характерен ряд общих свойств:

- действие в очень малых концентрациях (10^{-6} — 10^{-12} моль);
- действие гормонов специфично — они действуют на клетки-мишени через белковые рецепторы, которые могут находиться на клеточной поверхности и внутри ее. Внутриклеточные механизмы, запускаемые после образования гормон-рецепторного комплекса, формируют биологический ответ;
- действие гормонов длится от секунд до часов, что определяется механизмом их действия;
- секреция гормонов циклична — зависит от времени года, суток, периода жизни, состояния организма;
- действие гормонов находится под контролем ЦНС;
- эндокринные железы и гормоны составляют систему, тесно связанную механизмами обратной и прямой связи;
- гормоны действуют дистантно от места выработки — после синтеза они секретируются в биологическую жидкость и доставляются к органу-мишени, где и оказывают свое действие.

Гормоны — это только один тип биохимических регуляторов. Недавно открыто целое семейство **паракринных** факторов, которые не секретируются в кровоток, а действуют на прилегающие клетки. Некоторые из этих паракринных факторов, стимулирующих рост или регулирующих состояние иммунной системы, идентичны классическим гормонам и нейротрансмиттерам. Вместе с тем, некоторые из этих регуляторов клеточной активности способны действовать **аутокринным** способом: они стимулируют только клетки, ответственные за их синтез (рис. 98).

Классификация гормонов

По химической природе гормоны делятся на следующие группы:

- **сложные белки** — гликопротеины (например фолликулостимулирующий гормон, тиреотропный гормон);
- **простые белки** (например инсулин, соматотропный гормон, пролактин);
- **пептиды** (например антидиуретический гормон, окситоцин, глюкагон, кальцитонин);

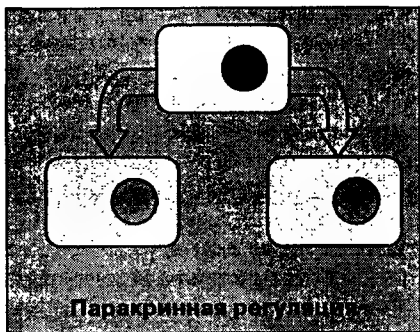
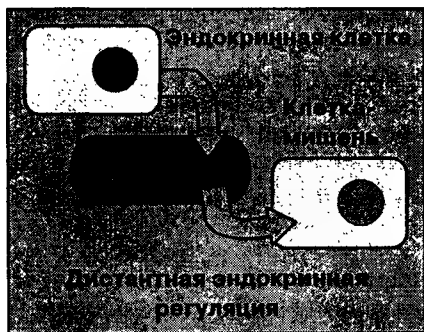


Рис. 98. Биохимическая регуляция клеточных функций

- **производные аминокислот** (катехоламины, тиреоидные гормоны, мелатонин);
- **стероидные гормоны и производные жирных кислот.**

Многие гормоны являются членами семейств со сходной структурой, что отражает процесс молекулярной эволюции.

Стероидные и тиреоидные гормоны, обладающие различными биологическими эффектами, как стало известно сейчас, могут действовать сходным образом через одно большое суперсемейство рецепторов, имеющих структурные и функциональные отличия.

Методы определения гормонов

Ранее качественное и количественное определение гормонов осуществляли измерением биологического ответа тканей или биологических объектов на гормон.

Открытие **радиоиммунных методов** революционизировало эндокринологические исследования, хотя определение структурно близких гормонов продолжает представлять проблему для клинической биохимии. Использование **моноклональных антител** сделало определение и измерение гормонов более чувствительными и специфическими. Чувствительность данных методов очень высока.

Для лабораторной диагностики очень важно обладать методами, способными измерять субнормальные концентрации гормонов и об-

ладающими возможностью дифференцировки этих концентраций от нижних пределов референтных уровней.

Связывание гормонов в плазме

Стероидные и тиреоидные гормоны в плазме связываются со специфическими гидрофильными гормонсвязывающими гликопротеинами. Биологически активной в плазме является несвязанная, или «свободная», фракция гормона, поэтому измерение уровней свободного гормона и связывающих протеинов важно в диагностике тиреоидных и половых нарушений.

Факторы, влияющие на секрецию гормонов

Секреция гормонов находится под влиянием многих факторов:

- **Стимулирующие или ингибирующие агенты.** К ним относятся гипоталамические пептиды и нейротрансмиттеры, которые могут влиять на синтез или высвобождение гормонов.
- Для секреции некоторых гормонов (например АКТГ, кортизол) характерно проявление **циркадных ритмов**. Пролактин, тиреотропный гормон, гормон роста и паратгормон имеют пики секреции в различное время суток.
- **Стресс** может приводить к увеличению синтеза и секреции гормонов, таких, например, как АКТГ, гормона роста, пролактина.
- **Гормоны, синтезируемые клетками оргвнов-мишеней**, являются пусковыми стимулами для механизмов обратной регуляции функции эндокринных желез (рис. 99).

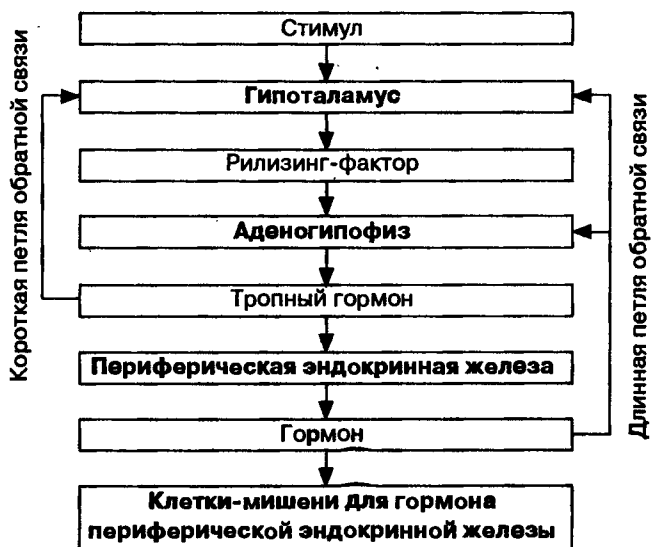


Рис. 99. Механизмы обратных связей в эндокринной регуляции

- **Изменения в метаболических процессах** в результате действия гормонов могут быть механизмами запуска обратнорегуляторных влияний.
- **Другие гормоны и лекарственные препараты** могут модулировать нормальный эндокринный ответ.

Результатом всех вышеперечисленных влияний является то, что в норме концентрация гормонов в крови очень изменчива. В связи с указанными причинами однократное измерение гормона в периферической крови может приводить к ошибочным выводам об аномальной функции желез (рис. 100).



Рис. 100. Причины малой диагностической ценности одиночных измерений уровня гормона в крови

Динамическое наблюдение за уровнем гормона дает более достоверную информацию об эндокринной функции у пациентов, особенно у лиц с предполагаемым нарушением функции гипофиза или коры надпочечников.

Эндокринные заболевания

Эндокринные заболевания могут быть следствием гипер- или гипосекреции гормонов. Но есть и другие причины этих заболеваний, заключающиеся в нарушении чувствительности тканей к гормонам (табл.44).

Таблица 44

Примеры эндокринных заболеваний

Избыточная продукция (секреция)

Синдром Иценко-Кушинга, при котором гипофизарная аденома секретирует АКТГ

Недостаточная продукция (секреция)

Первичный гипотиреозидизм, при котором щитовидная железа не способна продуцировать достаточное количество тиреоидных гормонов при сохраненной стимуляции тиреотропным гормоном.

Недостаточная чувствительность к гормону

Псевдогипопаратиреозидизм, при котором у пациентов определяется гипокальциемия при повышенном уровне паратгормона в плазме. Это связано с недостаточностью рецепторных механизмов в органах-мишенях.

Например, пациент может быть гипокальциемичным в связи с неспособностью паращитовидной железы вырабатывать достаточное количество гормона (гипопаратиреозидизм) или в связи с недостаточностью функции рецепторных механизмов в органах-мишенях (псевдогипопаратиреозидизм).

На практике многие эндокринные заболевания диагностируются без прямого определения концентрации гормонов. Так, диагностика и мониторинг сахарного диабета, самого частого эндокринного нарушения, чаще осуществляется на основании измерения уровня глюкозы в крови, чем измерения уровня инсулина.

Динамические тесты в эндокринологических исследованиях

Тест толерантности к глюкозе

Глюкозотолерантный тест часто используется в диагностике сахарного диабета. Также тест используется в исследовании секреции гормона роста при акромегалии.

Тиреолибериновый тест

Тиреолиберин вводится внутривенно, вызывая высвобождение тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. Субнормальный выброс ТТГ наблюдается при тиреотоксикозе (избыточный обратный контроль) и при поражении тиреотропных гипофизарных клеток. Недостаточность пролактинового ответа на тиреолибериновую стимуляцию может использоваться как критерий диагностики пролактиномы.

Гонадолибериновый тест

У здоровых взрослых людей гонадолиберин вызывает существенное повышение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и в меньшей степени стимулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Этот тест часто используют в диагностике предполагаемого повреждения гонадотропинсекретирующих клеток.

Тест стимуляции АКТГ (адренокортикотропным гормоном)

Введение синтетического аналога АКТГ стимулирует кору надпочечников. При Аддисоновой болезни (первичная адреналовая недостаточность) наблюдается слабое усиление секреции кортизола.

Инсулининдуцируемый гипогликемический тест

Инсулин, вводимый внутривенно, приводит к развитию у пациентов гипогликемии. Характер ответа на этот индуцированный стресс подтверждает или исключает диагноз синдрома Иценко-Кушинга. Тест также применяется при исследовании дефицита гормона роста (гипопитуитаризм).

В связи с возрастающей доступностью гипоталамического гормона кортиколиберина вероятно, что кортиколибериновый тест станет более приемлемым для исследования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси.

Дексаметазон-супрессорные тесты

Дексаметазон, синтетический аналог кортизола, используется для подавления продукции АКТГ гипофизом и, следовательно, подавления продукции кортизола. Тест может применяться в дифференциальной диагностике синдрома Иценко-Кушинга.

Комбинированный тест исследования аденогипофизарной функции

Исследование любых гипофизарных нарушений обычно включает **комбинированный тест исследования аденогипофизарной функции (КТИАГФ)**, который предполагает одновременное введение инсулина (стимулирует секрецию АКТГ, гормона роста, пролактина), тиреолиберина (стимулирует секрецию ТТГ и пролактина) и гонадолиберина (стимулирует секрецию ФСГ и лютеинизирующего гормона).

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

Гипофизарная железа представляет собой сложный комплекс секреторных клеток, кровеносных сосудов и нервной ткани, расположенный в турецком седле основания черепа. Большая часть железы (75%) представлена передней долей гипофиза или аденогипофизом; оставшаяся часть представлена задним гипофизом (нейрогипофизом). Гипофизарная функция регулируется гипоталамусом, связанным с гипофизом через гипофизарную ножку, содержащую портальные кровеносные капилляры и нервные волокна.

Передний гипофиз секретирует в капилляры различные стимуляторные и ингибиторные гормоны. Задний гипофиз содержит специализированные нервные окончания, исходящие из гипоталамуса.

Гормоны передней доли гипофиза (аденогипофиза)

Гормоны переднего гипофиза включают:

- **ТТГ** (тиреотропный гормон), который специализированно действует на щитовидную железу, стимулируя секрецию тиреоидных гормонов. ТТГ представляет собой гликопротеин, который подобно гонадотропину и плацентарному хорионическому гонадотропину, содержит α - и β -субъединицы. Секреция ТТГ стимулируется тиреолиберином и угнетается тиреоидными гормонами (преимущественно трийодтиронином), соматостатином, дофамином и катехоламинами.

- **АКТГ** (адренокортикотропный гормон) действует на кору надпочечников, стимулируя секрецию кортизола. АКТГ представляет собой полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Он образуется из предшественника — проопиомеланокортина, из которого также образуются опиоидные пептиды (β -эндорфин), β -липотропин, меланоцитстимулирующий гормон. Высвобождение АКТГ стимулируется кортиколиберином гипоталамуса и вазопрессином. Секреция кортиколиберина регулируется по механизму отрицательной обратной связи циркулирующими кортикостероидами.
- **ЛГ** (лютеинизирующий гормон) и **ФСГ** (фолликулостимулирующий гормон) вместе носят название **гонадотропных гормонов**, действуют совместно на яичники у женщин и семенники у мужчин, стимулируя секрецию половых гормонов и регулируя репродуктивные процессы.
- **СТГ** (соматотропный гормон, гормон роста, соматотропин) действует непосредственно на многие ткани, модулируя их метаболизм. Клетки, секретирующие СТГ, составляют приблизительно 50% аденогипофиза. Гормон роста представляет собой полипептидную цепь, состоящую из 191 аминокислотного остатка. Секреция СТГ регулируется двумя гипоталамическими факторами — соматолиберином и соматостатином.
- **Пролактин** непосредственно влияет на молочные железы и контролирует лактацию. При повышении уровня пролактина в крови угнетается половая функция. Пролактин — это белок из 198 аминокислотных остатков, подобный по структуре гормону роста. Основной его функцией является инициация и поддержание лактации. В норме секреция пролактина угнетена, по-видимому, дофамином.

Гипоталамические факторы, контролирующие секрецию гормонов аденогипофиза, показаны на рисунке 101.

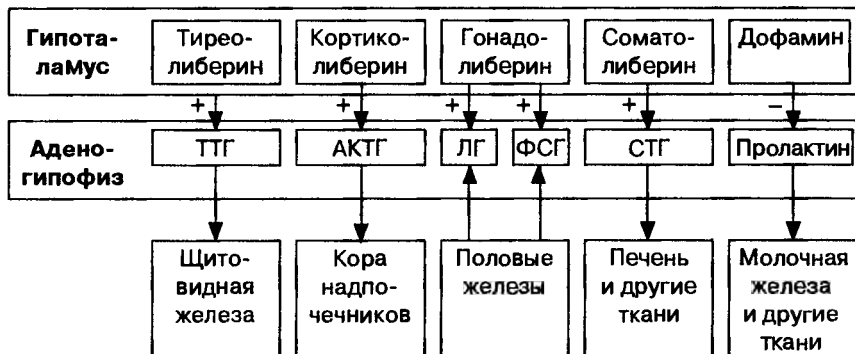


Рис. 101. Гипоталамические факторы, регулирующие функцию аденогипофиза

Идентифицированы опухоли, секретирующие каждый из гормонов аденогипофиза. Редко опухолями секретируются ТТГ и гонадотропины. Опухоли, секретирующие гормон роста и АКТГ, более распространены. Чаще всего встречаются пролактинсекретирующие аденомы (пролактиномы).

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия — частое состояние, которое может быть причиной бесплодия у лиц обоих полов. При этом ранними симптомами у женщин является аменорея и галакторея, тогда как у мужчин ранние симптомы могут отсутствовать. Первые симптомы пролактиномы у мужчин могут появляться в связи с большим размером растущей опухоли, нарушающей функцию зрительного нерва.

Причинами гиперпролактинемии могут быть:

- **стресс** (у некоторых пациентов для повышения уровня пролактина в крови иногда достаточно выполнения процедуры венопункции);
- **применение лекарственных препаратов** (таких, как эстрогены, фенотиазины, метоклопрамид, α -метил-ДОФА);
- **первичный гипотиреоз** (секреция пролактина стимулируется повышением уровня тиреолиберина);
- **другие гипофизарные заболевания.**

Если эти причины исключены, то необходимо проводить дифференциальную диагностику между:

- пролактиномой (пролактинсекретирующей гипофизарной опухолью, чаще микроаденомой);
- идиопатической гиперсекрецией, которая может вызываться недостаточной секрецией дофамина — гипоталамического фактора, ингибирующего секрецию пролактина.

Дифференциация этих двух последних состояний, после исключения вышеперечисленных причин, может осуществляться совместным применением радиоиммунных методов и динамических тестов пролактиновой функции. Повышение уровня сывороточного пролактина после введения тиреолиберина или метоклопрамида наблюдается при идиопатической гиперпролактинемии, но не при наличии гипофизарной опухоли.

Гормоны задней доли гипофиза

Гипоталамические нейроны синтезируют **вазопрессин и окситоцин**, которые аксональным транспортом по гипофизарной ножке поступают в задний гипофиз, где хранятся в виде гранул в нервных окончаниях, и находятся в непосредственной близости от кровеносных сосудов. Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков.

Основная функция гормона состоит в тонкой регуляции водного баланса через контроль реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках почек.

Секреция вазопрессина (АДГ) стимулируется:

- увеличением осмоляльности плазмы, воспринимаемым гипоталамическими осморецепторами;
- значительным снижением объема циркулирующей крови, воспринимаемым сердечными барорецепторами;
- стрессом и тошнотой.

Опухоли из переднего гипофиза могут приводить к недостаточности секреции вазопрессина нейрогипофизом и приводить к развитию **несахарного диабета**.

Окситоцин стимулирует сокращение матки и применяется в клинической практике для стимуляции родовой деятельности.

Опухоли гипофиза

Диагностика

Гипофизарные опухоли могут быть **функциональными** (секретирующими гормоны) и **нефункциональными**. Представительство различных типов опухолей в новообразовательных процессах гипофиза показано на рисунке 102.

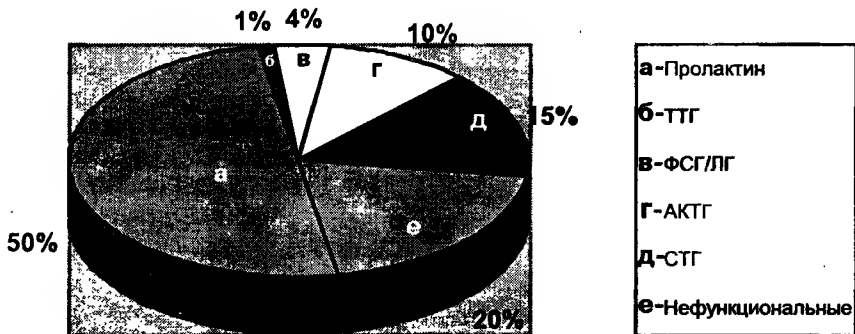


Рис. 102. Представительство различных типов гипофизарных опухолей

Существенное значение в диагностике опухолей имеют такие симптомы, как головная боль, отек зрительного сосочка и нарушения полей зрения, вызванные большими опухолями, контактирующими со зрительными нервами.

При избыточной продукции гормонов могут наблюдаться специфические симптомы, например при акромегалии, синдроме Иценко-Кушинга и пролактиноме. Для гипопитуитаризма характерными являются изменения в коже, волосах и мышечной ткани.

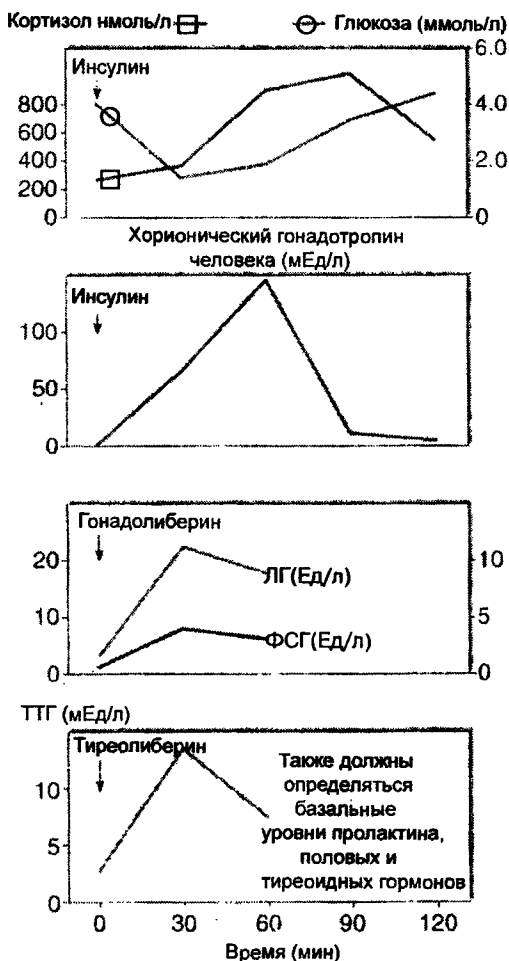


Рис. 103. Нормальные ответные реакции на комбинированный тест аденогипофизарной функции

Все гормоны определяются в крови на 0, 30 и 60 минуте, кортизол, и гормон роста дополнительно определяют на 45, 90 и 120 минуте.

Наряду с оценкой гипофизарной функции этот тест применим для оценки базальной тиреоидной функции (тироксин) и базальной функции гонад (тестостерон и эстрадиол).

Врачи при проведении теста должны иметь под рукой глюкозу и гидрокортизон (для внутривенного введения в случае необходи-

Для выявления увеличения гипофизарной ямки применяются радиологические исследования, при этом используются томографические рентген-исследования черепа, компьютерно-томографическое сканирование или магнитно-резонансное исследование.

Клинико-биохимическая лабораторная диагностика чаще используется, если имеет место избыточная секреция гормонов.

Простые скрининговые тесты при диагностике опухолей обычно дополняются более сложными динамическими тестами.

Если предполагается наличие гипофизарной опухоли, важным является установление степени поражения других гипофизарных функций. При этом используется комбинированный тест исследования функции аденогипофиза (рис. 103). При выполнении теста в отдельных шприцах вводят тиреолиберин, гонадолиберин и инсулин.

мости). По окончании теста пациенты должны получить углеводную пищу. Проведение теста противопоказано при эпилепсии и заболеваниях сердца.

В связи с потенциальной опасностью теста в отношении развития инсулин-индуцированной гипогликемии, инсулин может быть заменен введением соматолиберина и кортиколиберина для исследования секреции гормона роста и кортизола.

Таким образом, для исследования гипофизарной функции может использоваться комбинированный **тиреолиберин-гонадолиберин-соматолиберин-кортиколибериновый** тест.

Лечение

Лечение функциональных гипофизарных опухолей различно. Наиболее распространенные микроаденомы, секретирующие пролактин, могут излечиваться терапевтическими или хирургическими методами. Большие пролактиномы могут быть инволюзированы агонистами дофамина до выполнения хирургического вмешательства. Другие методы лечения включают внешнее облучение или введение радиоактивных имплантантов.

Гипопитуитаризм

Имеется много причин гипопитуитаризма, относительно нечасто заболевания, при котором наблюдается недостаточность одной или более гипофизарных функций. Эти причины включают:

- опухоль;
- инфаркт;
- травму;
- врожденное недоразвитие;
- инфекционные процессы;
- гипоталамические нарушения.

Клиническая симптоматика гипопитуитаризма зависит от возраста пациента. У детей с гипопитуитаризмом наблюдается низкий рост и недостаточное развитие. В репродуктивном возрасте у женщин может проявляться аменорея или бесплодие. У мужчин гипопитуитаризм проявляется пониженным либидо или утратой мужских половых признаков. У пожилых пациентов определяются симптомы, связанные с дефицитом АКТГ и ТТГ, такие, как гипогликемия или гипотермия.

Гипофизарная функция

- Идентифицированы аденомы, секретирующие гормоны аденогипофиза.
- Около 20% гипофизарных опухолей не секретируют гормоны.
- При наличии гипофизарной опухоли важно установить, является ли она гормонсекретирующей, имеется ли нарушение других гипоталамо-гипофизарных связей.

- Гиперпролактинемия — часто наблюдаемое состояние. Стресс, лекарственные препараты, другие заболевания могут быть возможными причинами гиперпролактинемии. Применение динамических тестов и радиологических исследований необходимо для дифференцировки пролактиномы и идиопатической гиперсекреции пролактина.
- Гипопитуитаризм – нечастое состояние, клиническая манифестация которого зависит от возраста пациента.

Нарушения роста и акромегалия

Нормальный рост

Процесс роста детей можно разделить на три этапа (рис. 104).

Темпы роста (см/год)

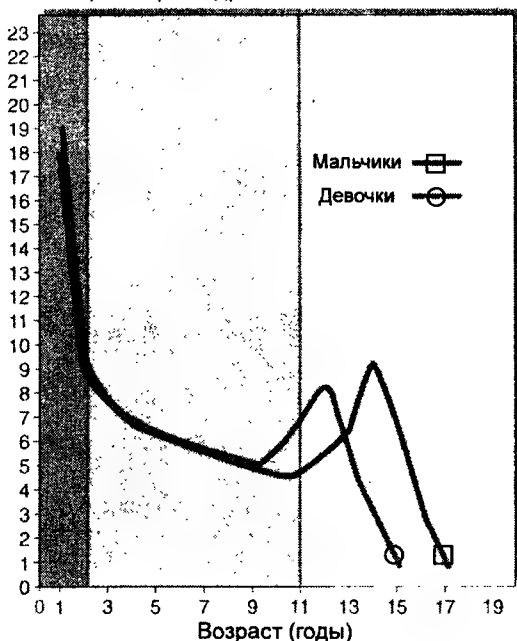


Рис. 104. Средневзвешенная кривая скорости роста мальчиков и девочек

Быстрый рост происходит в первые 2 года жизни; на скорость роста влияют условия внутриутробного развития и адекватное питание в постнатальный период. Следующая стадия характеризуется снижением темпов роста, длится до 9-летнего возраста и контролируется в основном гормоном роста. Если в этот период гипофиз не продуцирует достаточное количество гормона роста дети могут иметь низкий рост.

Усиление роста в пубертантном периоде вызывается эффектом половых гормонов, дополняющих продолжающуюся секрецию гормона роста.

Регуляция секреции гормона роста представлена на рис. 105.

Гормон роста — один из многих гормонов, регулирующих рост. Другими гормонами, участвующими в этом процессе, являются тироксин, кортизол, половые стероиды, инсулин и ряд паракринных «ростовых

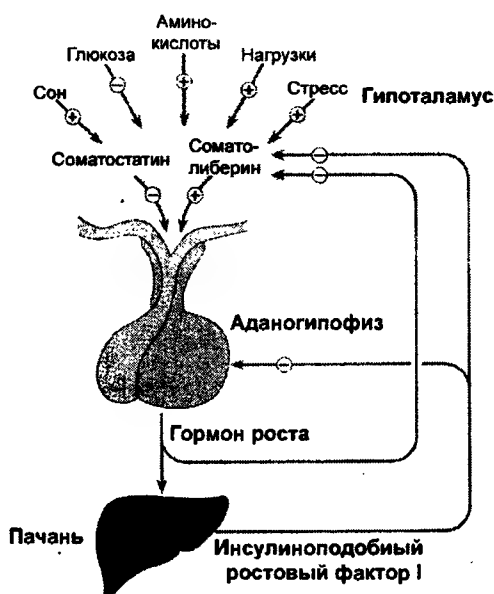


Рис. 105. Регуляция секреции гормона роста в норме

факторов», в частности соматомедины или инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ), опосредующие ростовые эффекты гормона роста. ИРФ-1, продуцируемый печенью, структурно подобен инсулину; уровни этого ростового фактора в крови относительно постоянны, в отличие от уровней гормона роста.

Гормон роста (СТГ) обладает метаболическими эффектами, во многом противоположными эффектам инсулина. Так, СТГ усиливает липолиз и мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, а также стимулирует образование глюкозы в печени. Вместе с тем, подобно инсулину гормон роста стимулирует захват аминокислот тканями.

Недостаточность гормона роста

Недостаточность гормона роста является редкой причиной низкорослости. Необходимо дифференцировать детей, у которых медленное развитие, недостаточный рост вызваны заболеванием, и детей, у которых низкий рост является этнической особенностью. Обычно детей с низким ростом делят на две группы: с нормальным внешним видом и с отклонениями внешности.

Причинами низкого роста являются:

- низкорослость обоих родителей;
- врожденные заболевания — такие, как ахондроплазия (наиболее частая причина тяжелой карликовости);
- недостаточное питание;
- системные хронические заболевания, такие, как почечная недостаточность, заболевания ЖКТ или легочные заболевания;
- психологические факторы, такие, как эмоциональные нагрузки;
- гормональные нарушения.

Дефицит гормона роста — только одна из возможных эндокринных причин низкого роста, другие причины включают гипотиреозидизм и синдром Иценко-Кушинга.

Имеются стандартные таблицы соответствия возраста и роста в нормальной популяции людей. Точное измерение роста необходимо для установления отставания от хронологического возраста. Для оценки скорости роста детей необходимо повторять эти измерения с периодичностью в 6 и 12 месяцев.

Для прогноза развития задержки роста у детей важное значение имеет определение возраста костей — это исследование проводится с помощью радиологических методов. Возраст кости отстает при большинстве болезней роста, и поэтому изолированное исследование обладает низким диагностическим значением, тогда как в комбинации с измерением роста и определением хронологического возраста, этот показатель может использоваться в прогнозировании конечного роста.

Любой ребенок, рост которого на одну треть ниже стандартного показателя для данного возраста, проявляющий низкие темпы роста, требует детальных исследований.

Если диагностирован дефицит гормона роста, лечение необходимо начинать как можно раньше для достижения лучших результатов.

Тесты исследования недостаточности гормона роста

Дефицит гормона роста может иметь место при рождении или развиваться позднее в связи с гипофизарной недостаточностью. Для диагностики дефицита гормона роста применяются различные тесты стимуляции.

Концентрация СТГ в сыворотке возрастает в ответ на физическую нагрузку, что может использоваться как предварительный скрининговый тест. Концентрация гормона роста также увеличивается во время сна, поэтому определение больших концентраций гормона в утренних образцах мочи могут исключить дефицит гормона роста.

Диагностическое значение, кроме того, имеет недостаточная сила ответной секреции гормона роста на введение клонидина, обладающего сильным стимуляторным эффектом в отношении гормона роста.

Некоторые лаборатории в настоящее время отказались от использования в качестве диагностического теста инсулин-индуцированной гипогликемии в связи с ее опасностью.

Секреция гормона роста в ответ на стимуляцию может быть «смазанной» в предпубертатный период, поэтому перед исследованием резервов гормона роста необходимо предварительное исследование половых гормонов.

Для выявления возможного недостатка гормона роста у детей применяется исследование уровней гормона в моче. Диагностическое значение может также иметь определение инсулиноподобного ростового фактора I в сыворотке. Если измеренные уровни находятся в пределах референтных значений, то это исключает дефицит гормона роста.

Лечение

Для лечения детей с установленным дефицитом гормона роста применяется синтезированный гормон.

Гигантизм

Избыток гормона роста у детей характеризуется очень быстрым пропорциональным ростом (гигантизм). Это редкое состояние чаще всего является следствием гипофизарной опухоли. Другие причины высокого роста у детей включают:

- **Врожденную адреналовую гиперплазию**
- **Гипертиреозидизм.** Увеличенная скорость роста и опережающий возраст костей являются симптомами гипертиреозидизма, а также гипотиреозидизма у детей, которым вводятся избыточные количества тироксина.
- **Врожденные нарушения,** такие, как синдром Клайнфельтера (кариотип 47 XXY).

Акромегалия

Избыточная секреция гормона роста в более поздние периоды жизни приводит к развитию акромегалии. Гипофизарная аденома является наиболее частой причиной этого заболевания.

Клинические симптомы включают:

- изменение черт лица;
- утолщение мягких тканей, например губ;
- характерные «лопатоподобные» руки;
- выдающуюся вперед нижнюю челюсть (прогнатизм);
- повышенную потливость;
- недостаточную толерантность к глюкозе или сахарный диабет.

Диагностика

При этом состоянии базальные уровни гормона роста в сыворотке повышены, но так как секреция гормона является эпизодической или осуществляется в ответ на стресс, одиночное определение гормона роста в образце может давать недостоверные результаты. Тест толерантности к глюкозе, часто используемый в диагностике сахарного диабета, применяется и для диагностики акромегалии. У нормальных людей уровень гормона роста в плазме будет снижаться в ответ на сахарную нагрузку, что является ожидаемым метаболическим ответом гормона, преимущественно регулирующего катаболические пути метаболизма.

У пациентов с акромегалией уровни гормона роста не снижаются в ответ на повышение концентрации глюкозы (рис. 106). У одних может наблюдаться медленное, незначительное снижение уровня гор-

Гормон роста (сыворотка) мЕд/л

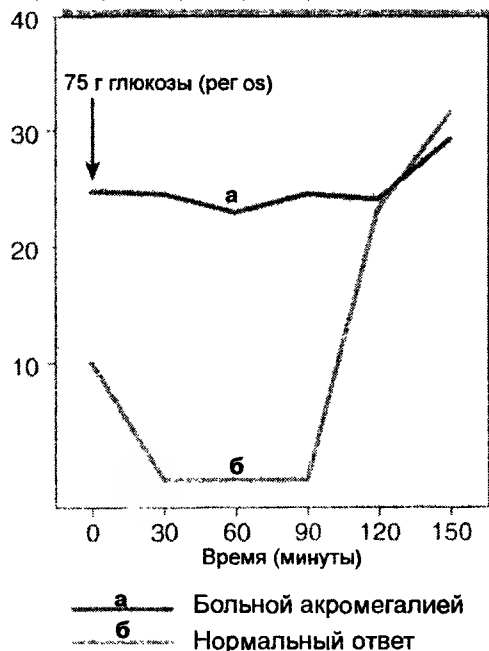


Рис. 106. Секреция гормона роста в ответ на глюкозную нагрузку у нормальных лиц и у больных акромегалией

Клинически трудно убедиться в результатах лечения, поэтому для мониторинга могут использоваться биохимические доказательства инволюции процесса. В этой связи информативным является определение концентраций ИРФ-1 и определение характера секреции гормона роста в ответ на глюкозотолерантный тест.

Нарушения роста и акромегалия

- Дефицит гормона роста (СТГ) — редкая причина низкого роста у детей, и рассматривать ее нужно после исключения других причин.
- Диагноз дефицита гормона роста ставится на основании недостаточного повышения уровня СТГ в сыворотке в ответ на введение клонидина.
- Гигантизм у детей вызывается избыточной секрецией гормона роста гипофизарной опухолью. Акромегалия — следствие избыточной секреции гормона роста у взрослых.

мона роста, а у других пациентов может определяться парадоксальное увеличение гормона роста.

Также подтверждают диагноз акромегалии повышенные уровни ИРФ-1 в сыворотке. Изолированное определение ИРФ-1 может заменить в будущем необходимость серийного определения гормона роста во время супрессорных тестов.

Лечение

Опухоли, секретирующие гормон роста, могут лечиться тремя путями:

- хирургическим;
- радиотерапевтическим;
- лекарственными препаратами, такими, как октреотид (аналог соматостатина) и бромкриптин.

Обычно пациенты нуждаются в проведении всех трех способов лечения. Кли-

- Отсутствие супрессии уровней гормона роста в сыворотке в ответ на глюкозотолерантный тест — это диагностический критерий акромегалии.
- Сывороточный инсулиноподобный ростовой фактор I имеет существенное значение в диагностике акромегалии и мониторинге лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа является большой эндокринной железой, вес которой составляет 20 г. Железа состоит из двух долей, соединенных узким перешейком. Ткань железы состоит из фолликулов, заполненных коллоидом. Фолликулярные клетки сосредотачивают в себе йод и синтезируют два основных гормона — **тироксин (T_4)** и **трийодтиронин (T_3)**, которые до секреции сохраняются в коллоиде. Фолликулы разделены соединительной тканью, в которой мозаично разбросаны С-клетки, синтезирующие кальцитонин.

Гормоны T_4 и T_3 обозначаются как «**тиреоидные гормоны**». В состав T_4 входят 4 атома йода, тогда как в состав T_3 — 3 атома (рис. 107).

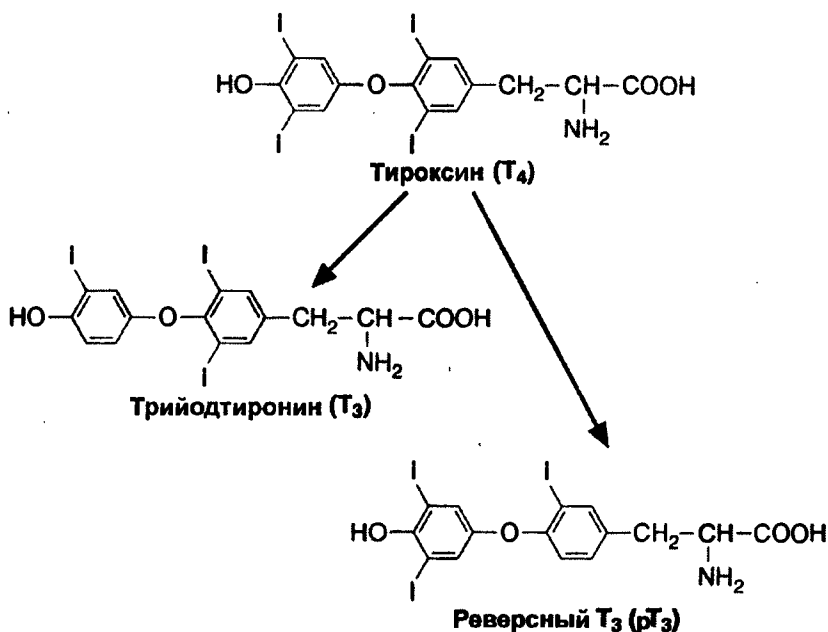


Рис. 107. Химическое строение T_4 , T_3 и rT_3

Тиреоидные гормоны синтезируются в щитовидной железе йодированием и соединением двух молекул тирозина с последующим присоединением сложного белка, называемого **тиреоглобулином**. Секреции гормонов предшествует реабсорбция капель коллоида фолликулярными клетками путем пиноцитоза. В клетках капли разрушаются протеолитическими ферментами лизосом с высвобождением гормонов, поступающих в кровь. Некоторое количество тиреоглобулина избегает гидролиза, просачивается в лимфатическую систему и затем поступает в кровь.

Щитовидная железа секретирует в основном T_4 , концентрация которого в плазме составляет около 100 нмоль/л. Периферические ткани, особенно печень и почки, дейодируют T_4 до образования T_3 , присутствующего в крови в низких концентрациях (около 2 нмоль/л). Таким образом синтезируется около двух третей циркулирующего T_3 . Большинство клеток способны захватывать T_4 и дейодировать его до более биологически активного T_3 , связывающегося с рецепторами и вызывающего развитие эффектов в органах-мишенях. Кроме того, T_4 может метаболизироваться в **реверсный T_3** , который биологически неактивен. Модуляцией продукции T_3 и rT_3 ткани могут «тонко настраивать» свой локальный тиреоидный статус. Однако, как это осуществляется, пока еще полностью не выяснено.

Действие тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и метаболизма всех тканей организма. Их влияние на развитие тканей наиболее наглядно проявляется при врожденном гипотиреозе, состоянии, которое, будучи не леченным в течение 3 месяцев со дня рождения, приводит к серьезным повреждениям мозга. Гипотиреоидные дети имеют недоразвитый скелет, низкий рост и нарушения полового развития.

Влияние тиреоидных гормонов на метаболизм разносторонне. Они влияют на скорость синтеза и распада белков и углеводов. Примером влияния тиреоидных гормонов на липидный метаболизм является определение высоких уровней холестерина сыворотки у некоторых пациентов с гипотиреозом. Это является следствием снижения метаболизма холестерина, связанного с уменьшением количества рецепторов ЛПНП на мембранах гепатоцитов с последующим развитием недостаточности экскреции холестерина через ЖКТ.

Связывание тиреоидных гормонов в плазме

В плазме свыше 99,95% T_4 транспортируется в виде комплекса с белком. **Тироксин-связывающий глобулин** переносит 70% T_4 , альбумин — около 25% и **транстиреин** (также называемый **преальбумином**) — около 5%. Теми же белками транспортируется свыше 99,5% T_3 . В определении биологических эффектов гормонов, вклю-

чая обратную регуляцию гипофиза и гипоталамуса, первоочередное значение имеют несвязанные, или «свободные» T_4 и T_3 .

Изменения в концентрации связывающих белков осложняют интерпретацию результатов определения тиреоидных гормонов, например при беременности.

Регуляция секреции тиреоидных гормонов

Компоненты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси представлены на рис. 108. Тиреолиберин — трипептид, секретируемый гипоталамусом — контролирует синтез гликопротеинового гормона ТТГ в передней доле гипофиза. ТТГ управляет синтезом тиреоидных гормонов щитовидной железой. Продукция ТТГ регулируется по механизму обратной связи циркулирующими несвязанными тиреоидными гормонами. Знание этих основ необходимо для правильной интерпретации результатов при диагностике заболеваний щитовидной железы.

Необходимо помнить:

- если щитовидная железа продуцирует очень большое количество тиреоидных гормонов, уровень циркулирующего ТТГ должен снижаться;
- если щитовидная железа не секретирует достаточного количества тиреоидных гормонов, уровень ТТГ будет увеличиваться для стимуляции секреции щитовидной железой тиреоидных гормонов.

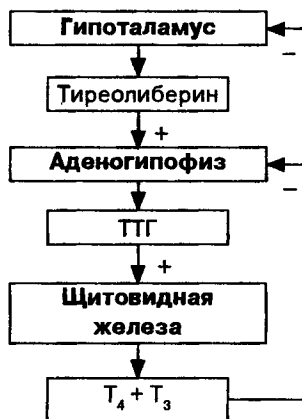


Рис. 108. Схема гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси

Методы исследования функции щитовидной железы

Биохимические исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы традиционно называются «тестами исследования функции щитовидной железы» или «тестами тиреоидной функции».

Первоочередному определению при этом подлежат уровни ТТГ и T_4 (общего и свободного T_4).

Тиреотропный гормон (ТТГ)

В отличие от ряда гормонов гипофиза дневные вариации секреции ТТГ невелики, то есть время забора крови практически не имеет значения. Измерение уровня ТТГ в крови — чувствительный показатель поражения щитовидной железы, так как снижение синтеза и секреции тиреоидных гормонов приводит к интенсификации по типу отрицательной обратной связи синтеза и секреции ТТГ. Обычно этого достаточно для повышения синтеза тиреоидных гормонов, и компенсации гипотиреозидизма. При гипертиреозидизме секреция ТТГ подавляется. Прежние методы определения ТТГ, использовавшиеся в клиниках, были недостаточно чувствительны для определения таких низких уровней гормона, и для этого использовались дополнительные динамические тесты тиреоидной функции. Сейчас в арсенале лабораторий имеются сверхчувствительные методы определения ТТГ, способные определять очень низкие уровни гормона и отличать их от нижних пределов референтных уровней.

Уровни ТТГ могут изменяться не только при гипер- или гипотиреозидизме (табл.45), поэтому оценка таких состояний требует применения других методов исследования. В частности, для установления причин отклонения от нормы уровней ТТГ применяется определение свободного T_4 .

В некоторых странах определение уровня ТТГ в крови новорожденных используется как скрининговый тест в диагностике кретинизма (исследование проводится параллельно с диагностикой фенилкетонурии). При кретинизме уровень ТТГ обычно очень высокий.

Таблица 45

Причины изменения уровней ТТГ

Повышение	Понижение
• Гипотиреозидизм • Лекарственные препараты (амиодорон, литий)	• Гипертиреозидизм • Нарушение функций гипофиза • Нетиреоидные заболевания • Леченый гипертиреозидизм

Общий и свободный тироксин

Нормальная концентрация T_4 в крови взрослого человека составляет 54—142 нмоль/л, у новорожденных определяются более высокие уровни. Концентрация общего T_4 в крови у эутиреоидных пациентов и пациентов с нарушенной функцией щитовидной железы различна. Вместе с тем необходимо помнить, что изменения уровня T_4 могут быть связаны с изменениями в уровне связывающих тиреоидные

гормоны белков. Поэтому данные об уровне связывания тиреоидных гормонов в плазме, получаемые при определении концентраций «свободного» гормона и тироксинсвязывающего глобулина, иногда необходимы для определения тиреоидного статуса пациентов.

Показатель «свободного T_4 » более информативен по сравнению с «общим T_4 » в оценке тиреоидного статуса, так как этот показатель менее зависим от уровней ТТГ.

Трийодтиронин

Данные о концентрации T_3 необходимы при диагностике некоторых случаев гипертиреозидизма, когда определяется повышение уровня T_3 и нормальный уровень T_4 . В диагностике гипотиреозидизма определение уровня T_3 имеет меньшее диагностическое значение.

Тиреолибериновый тест

Тиреолибериновый тест предполагает внутривенное введение тиреолиберина и оценку ответной секреции гипофизарного ТТГ. Перед проведением теста осуществляется забор крови для определения базального уровня ТТГ, затем внутривенно вводится 200 мг тиреолиберина. После этого спустя 20 и 60 мин производят забор крови для определения уровня ТТГ. У некоторых пациентов после инъекции может возникать тошнота, рвота, головокружение, гиперемия, которые быстро проходят. В норме уровень ТТГ в крови возрастает до 2 мЕд/л; повышение уровня до 1 мЕд/л считается отрицательным ответом, повышение более 20 мЕд/л считается повышенной ответной реакцией. При замедленном ответе уровень ТТГ в образце, взятом на 60-й минуте, выше, чем в пробе, взятой на 20-й минуте. Тест используется в двух направлениях (рис. 109):

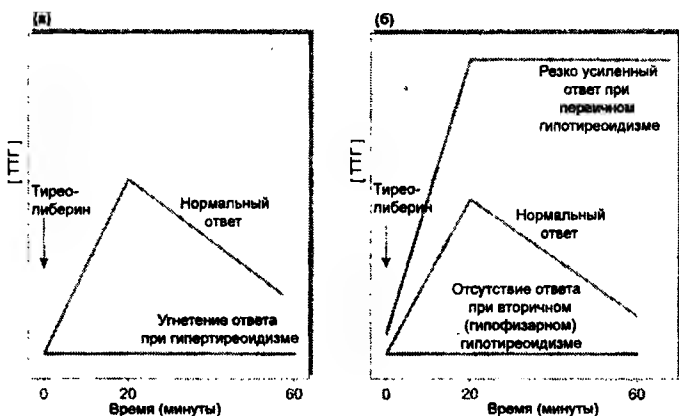


Рис. 109. Гипофизарный ответ на тиреолиберин

(а) Исследование при гипертиреозидизме

(б) Исследование при гипотиреозидизме

- **Исследование гипотизарных нарушений.** При неспособности гипотиза вырабатывать ТТГ наблюдается субнормальный ТТГ-ответ.
- **Исследование при гипертиреонизме.** Нарушение ТТГ-ответа (недостаточность) наблюдается при подавлении гипотизарной секреции высокими уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов.

Другие исследования

В диагностике и мониторинге аутоиммунных тиреоидных заболеваний полезным может быть определение титра аутоантител на тканевые тиреоидные антигены.

Аутоиммунные тиреоидные нарушения являются относительно частыми состояниями. Их наличие должно насторожить врачей и ориентировать на возможность наличия у таких пациентов других менее частых аутоиммунных нарушений. Примерами таких заболеваний могут быть:

- инсулинзависимый сахарный диабет;
- аутоиммунный гипопаратиреонизм;
- первичная половая недостаточность;
- аутоиммунное разрушение коры надпочечников, вызывающее болезнь Аддисона;
- пернициозная анемия;
- витилиго.

Зоб

Зоб представляет собой увеличенную в размерах щитовидную железу. Этот симптом может наблюдаться при гипотизии, гипертизии железы или наблюдаться у лиц с нормальной концентрацией в крови тиреоидных гормонов. При наличии зоба биохимические лабораторные исследования могут помочь в установлении гипо-, гипер- или эутиреоидного статуса пациента.

Исследование функции щитовидной железы

- Щитовидная железа синтезирует, хранит и секретирует тиреоидные гормоны T_4 и T_3 , которые важны для нормального развития и метаболизма организма.
- Секреция тиреоидных гормонов контролируется ТТГ аденогипотиза.
- Большая часть T_4 и T_3 циркулирует в плазме в связанном с белками состоянии. Только небольшая часть гормонов не связана с белками, это так называемая «свободная» фракция, являющаяся биологически активной.
- Определение ТТГ, тиреоидных гормонов и концентрации связывающих белков в сыворотке необходимы для оценки тиреоидного статуса пациентов.
- У пациентов с тяжелыми тиреоидными заболеваниями, такими, как зоб или рак щитовидной железы, в крови может определяться нормальная концентрация гормонов щитовидной железы.

Гипотиреозидизм

Причины

Врожденный гипотиреозидизм приводит к **кретинизму**, характеризующемуся слабоумием и пороками развития. У взрослых тяжелый гипотиреозидизм вызывает **микседему**. Основные причины гипотиреозидизма отражены в таблице 46.

Таблица 46

Причины гипотиреозидизма

Первичный гипотиреозидизм • Наследственные пороки развития • Аутоиммунные тиреоидиты (болезнь Хашимото) • Постхирургические состояния • Применение антигипотиреозидных препаратов • Эндемический зоб
Вторичный гипотиреозидизм • Заболевания гипофиза (пангипопитуитаризм) • Заболевания гипоталамуса

Более чем в 95% случаев гипотиреоз вызван первичными заболеваниями щитовидной железы, менее 5% случаев имеют гипоталамо-гипофизарные причины. В европейских странах самой распространенной причиной гипопаратиреозидизма является аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), при котором происходит прогрессирующая деструкция гормонсекретирующей ткани. Антигипотиреозидная терапия, включающая применение лекарственных препаратов и хирургическое вмешательство, а также гипотиреозидизм новорожденных — также довольно частые причины недостаточности функции щитовидной железы. Эндемический зоб характерен для регионов с дефицитом йода во внешней среде и пищевых продуктах.

Клинические симптомы

Гипотиреозидизм чаще встречается у женщин в возрасте от 30 до 60 лет. Клиническая картина состояния варьируема: тяжелая недостаточность иногда может сопровождаться минимальными клиническими проявлениями. При типичном гипотиреозидизме (микседеме) наблюдаются сонливость и усталость, увеличение массы тела, осиплость голоса, медленная речь, огрубление черт лица как результат накопления мукополисахаридов в коже. Для больных характерна непереносимость холода, сухость кожи и волос. Может наблюдаться удлиненная фаза расслабления глубоких сухожильных рефлексов. Для нервно-психического статуса больных характерны депрессивные нарушения и параноидальные состояния. Очень редко микседема осложняется комой. Частыми жалобами пациентов являются симптомы запястного канала и мышечные судороги. При обследовании могут

определяться увеличенные размеры сердца в результате гипертрофии, кровоизлияния в перикард. У женщин распространены нарушения менструального цикла и бесплодие.

При лабораторных исследованиях часто выявляют гиперхолестеринемию, увеличение активности креатинкиназы крови, макроцитемию.

Диагностика

Гипотиреоидизм вызывается дефицитом гормонов щитовидной железы. Первичный гипотиреоидизм связан с недостаточностью функции щитовидной железы. Это одно из наиболее часто встречающихся эндокринных нарушений.

Вторичный гипотиреоидизм, связанный с недостаточностью гипофизарной секреции ТТГ, встречается реже. Изолированный гипофизарный дефицит ТТГ редок, но нарушение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси может происходить вследствие любого заболевания или повреждения гипофиза.

Клинические симптомы, отличающиеся от гипотиреоидизма, могут быть основанием для исследования гипофизарной функции, и внесения в протокол исследования тиреолиберинового теста.

Тактика биохимических исследований при клинически предполагаемом гипотиреоидизме показана на рисунке 110.

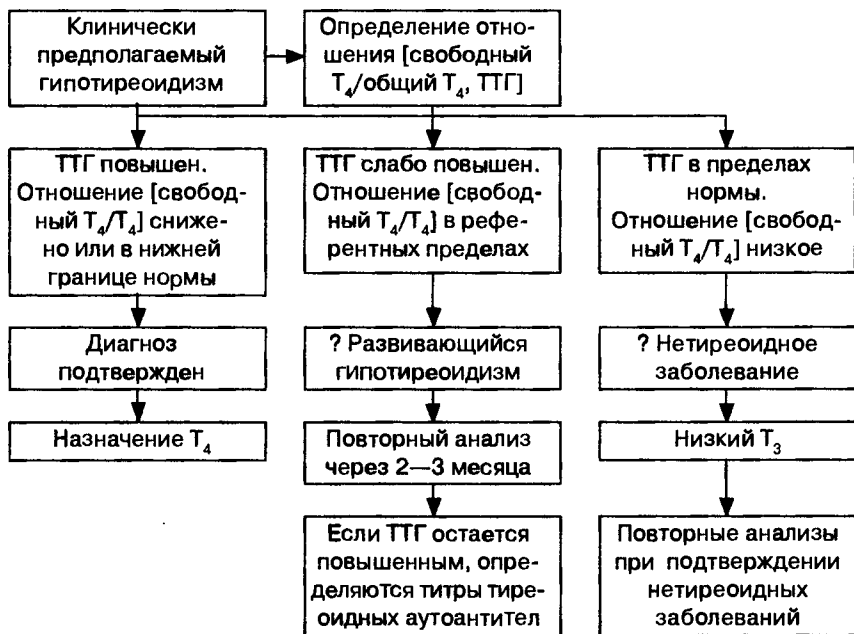


Рис. 110. Тактика биохимических исследований при подозрении на гипотиреоидизм

Лечение

Лечение гипотиреозидизма заключается в заместительной терапии тироксином.

Пациенты с тяжелым гипотиреозидизмом должны получать сначала очень небольшие количества тироксина — 25 мкг ежедневно, при более высоких дозах у пациентов возможен риск развития стенокардии или инфаркта миокарда.

Доза должна медленно снижаться в течение нескольких месяцев с момента, когда пациент стал эутиреоидным. При проведении лечения необходимо контролировать уровень ТТГ. После определения дозы пациент должен принимать препарат в течение всей жизни.

Скрининг врожденного гипотиреозидизма

Врожденные гипотиреозидные нарушения встречаются с частотой 1 на 4 000 рождений. Если диагноз установлен в раннем возрасте, то вовремя назначенная заместительная тиреоидная терапия может привести к нормальному развитию организма. Отсутствие лечения приводит к кретинизму.

Повышенные уровни ТТГ, определяемые в крови новорожденных, свидетельствуют о нарушении функции щитовидной железы, то есть о **первичном врожденном гипотиреозидизме**. Скрининговое определение ТТГ не выявляет гипофизарную дисфункцию у новорожденных.

Нетиреоидные заболевания

В норме основным фактором, регулирующим уровни ТТГ в сыворотке, является обратное регуляторное влияние на гипофиз гормонов щитовидной железы; их влияние на гипоталамус менее существенно.

При ряде заболеваний — таких, как инфаркт миокарда, заболевания печени, сахарный диабет — нарушается нормальная регуляторная функция тиреотропного гормона, секреция и последующий метаболизм тиреоидных гормонов. Повышенное количество T_4 превращается в биологически неактивный реверсивный T_3 в большей мере, чем в T_3 . Наблюдающееся в результате этого снижение активности тиреоидных гормонов не приводит к увеличению концентраций сывороточного ТТГ. Секреция ТТГ также угнетается и, следовательно, снижается секреция щитовидной железой гормонов T_4 и T_3 . У таких пациентов отмечается снижение концентрации транспортных белков. Низкие уровни сывороточного альбумина и транстиреина (преальбумина) являются классическими признаками метаболического ответа на заболевание. Одним из биохимических симптомов нетиреоидных заболеваний может быть повышение уровня свободных жирных кислот, конкурирующих с гормонами T_4 и T_3 за связывающие сайты белков.

Эти изменения у пациентов, имеющих низкие уровни T_4 , T_3 , ТТГ, приводят к тому, что тесты тиреоидной функции могут интерпретироваться ошибочно. Типичная картина биохимических исследований при нетиреоидном заболевании может выглядеть следующим образом:

T_4	T_3	ТТГ
нмоль/л	нмоль/л	мЕд/л
44	0,6	5,1

Эти результаты могут определяться у больных с острым панкреатитом. При развивающемся гипотиреозидизме уровни T_3 находятся в референтных пределах. Уровни T_4 и T_3 снижаются параллельно снижению уровней тироксинсвязывающего глобулина. При наличии нетиреоидных заболеваний почти всегда определяется низкий уровень T_3 . Это состояние известно как «синдром низкого T_3 ». Тесты исследования тиреоидной функции не должны выполняться у пациентов в период острого заболевания, за исключением случаев, когда имеются веские основания предполагать, что в основе заболевания лежит гипотиреозидизм.

Гипотиреозидизм

- Гипотиреозидизм — частое состояние, обычно связанное с деструкцией щитовидной железы аутоиммунным процессом, хирургическим вмешательством или радионуклидной терапией.
- Первичный гипотиреозидизм подтверждается повышенными уровнями ТТГ в образцах сыворотки.
- Тиреолибериновый тест используется для определения вторичного гипотиреозидизма, связанного с гипофизарными или гипоталамическими причинами.
- Лечение гипотиреозидизма состоит в заместительной терапии тироксином; мониторинг лечения проводится измерением концентраций ТТГ в сыворотке.
- У пациентов с тяжелыми нетиреоидными заболеваниями могут наблюдаться очевидные нарушения в статусе тиреоидных гормонов, известные как «синдром низкого T_3 ».

Гипертиреозидизм

Тиреотоксикоз развивается при воздействии на ткани высоких уровней тиреоидных гормонов. Правильно используемый термин «гипертиреозидизм» отражает повышение активности щитовидной железы, тиреотоксикоз же может развиваться и при экзогенном введении очень большого количества T_4 или реже при повышенной гипофизарной стимуляции щитовидной железы.

Причины

Основными причинами гипертиреозидизма являются:

- болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб;
- токсический полинодулярный зоб;
- солитарная токсическая аденома;

- тиреоидит;
- экзогенно вводимые йодаты и йодсодержащие лекарственные препараты, например амиодарон;
- избыточное введение T_4 и T_3 .

Болезнь Грейвса — наиболее частая причина гипертиреозидизма в европейских странах. Это аутоиммунное заболевание, при котором антитела к ТТГ-рецепторам на поверхности тиреоидных клеток обладают способностью мимикрировать действие гипофизарного гормона. Нормальные регуляторные механизмы синтеза и секреции T_4 утрачиваются. Гипофизарная секреция ТТГ полностью угнетается высокими уровнями тиреоидных гормонов в крови.

Клиническая картина

Болезнь Грейвса чаще поражает женщин, чем мужчин. Симптомы гипертиреозидизма включают:

- потерю веса, несмотря на нормальный или даже повышенный аппетит;
- потливость и непереносимость жары;
- утомляемость;
- синусовую тахикардию или предсердную фибрилляцию;
- повышенную возбудимость и тремор;
- генерализованную мышечную слабость, проксимальную миопатию;
- стенокардию и сердечную недостаточность;
- диарею;
- олигоменорею и субфертильность;
- увеличение размеров щитовидной железы;
- экзофтальм.

Некоторые из приведенных симптомов обуславливаются повышенным уровнем тиреоидных гормонов, тогда как другие — повышением симпатической активности.

Экзофтальм, часто наблюдаемый у пациентов с заболеванием Грейвса, связан с высокой концентрацией тиреоидных гормонов (хотя не все симптомы со стороны глаз вызываются этой причиной). Вероятнее всего, тиреоидная ткань и орбитальные мышцы могут иметь общие антигены, узнаваемые циркулирующими аутоантителами. Воспалительный процесс в глазу, увеличение размеров ретробульбарной жировой ткани, могут приводить к тяжелому экзофтальму.

У пожилых пациентов с тиреотоксикозом многие клинические симптомы гипертиреозидизма могут не проявляться. Это так называемый «апатичный гипертиреозидизм». Изолированная идиопатическая предсердная фибрилляция может быть единственным проявлением у таких пациентов. У других может определяться потеря веса, вызывающая страх и безрезультатные поиски злокачественного заболевания.

Диагностика

Диагноз первичного гипертиреозидизма подтверждается определением пониженной концентрации ТТГ и повышенного уровня тиреоидных гормонов. В частности, невозможность определения ТТГ ни одним из современных чувствительных методов убедительно подтверждает, что у пациента с соответствующими симптомами, имеет место первичный гипертиреозидизм.

К сожалению, биохимическое подтверждение предполагаемого гипертиреозидизма может иметь определенные трудности. Концентрация общего T_4 в образцах сыворотки не всегда отражает гормональный статус, потому что возможны изменения в концентрации связывающего белка.

При беременности высокие уровни циркулирующих эстрогенов вызывают стимуляцию синтеза тироксинсвязывающего белка в печени. Концентрация общего T_4 при этом превышает референтные интервалы, хотя уровень несвязанного T_4 находится в пределах нормы (рис. 111).

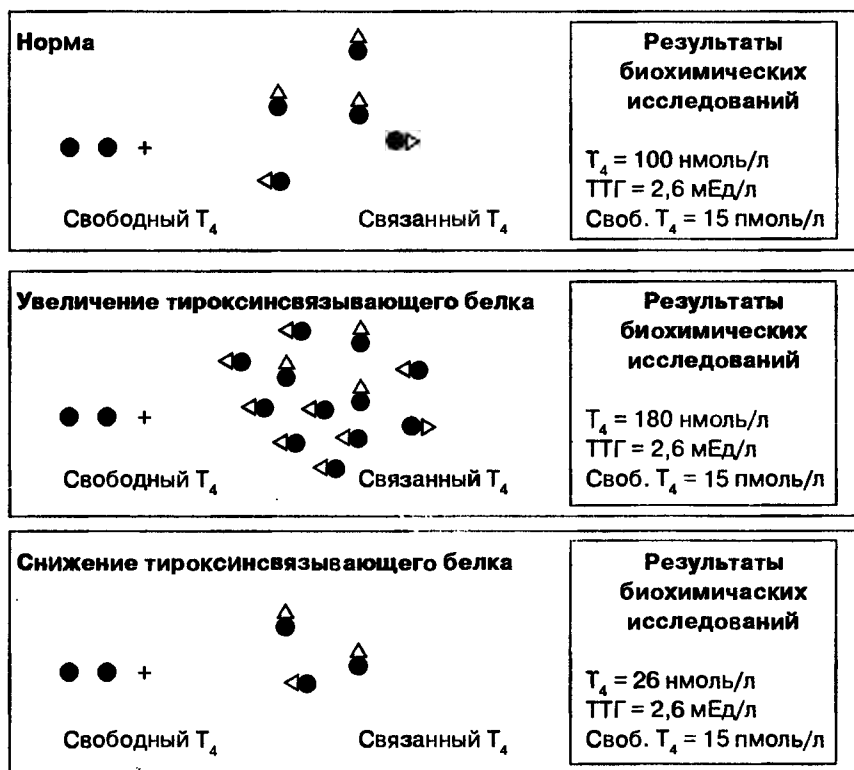


Рис. 111. Интерпретация результатов определения тиреоидных гормонов при изменениях концентрации тироксинсвязывающего белка

Дефицит тироксинсвязывающего белка регистрируется реже, чем его увеличение.

Считается, что определение «свободного T_4 » должно использоваться как тест первой очереди при диагностике тиреоидной дисфункции. Однако измерение уровня ТТГ в сыворотке рассматривается как более информативный тест, так как секреция гипофизарного ТТГ очень чувствительна к изменениям в концентрации свободного T_4 . Анализ свободного T_4 не показателен при диагностике, если наблюдаются изменения в уровнях связывающих белков, например при беременности, у женщин, принимающих оральные контрацептивы, и у пациентов с нефротическим синдромом.

У некоторых пациентов с клиническими симптомами гипертиреозидизма концентрация общего T_4 находится в пределах референтных уровней. Последующие исследования могут выявлять повышенную концентрацию T_3 . Это состояние обозначается как « T_3 -токсикоз», ТТГ у таких пациентов неопределяем.

Тактика биохимических исследований при клинически предполагаемом гипертиреозидизме показана на рисунке 112.

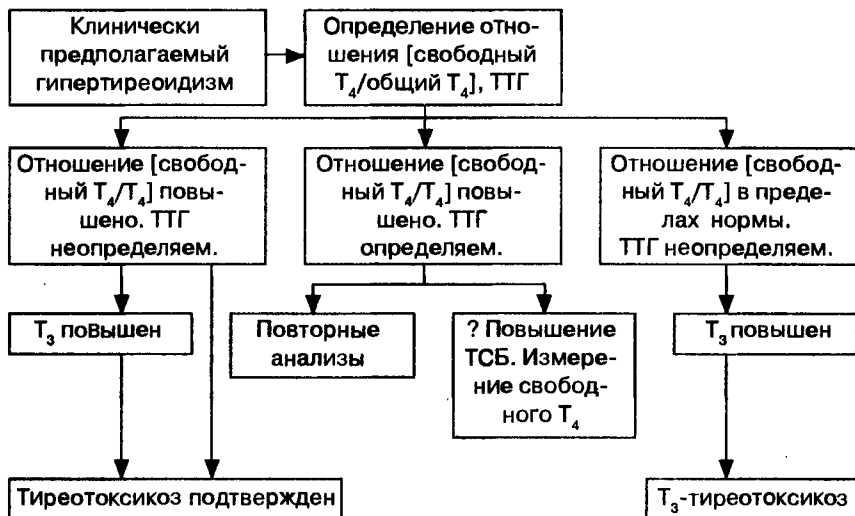


Рис. 112. Тактика биохимических исследований при предполагаемом гипертиреозидизме

Лечение

Существует три метода лечения болезни Грейвса:

- **Антитиреоидные препараты** (такие, как карбимазол и пропилтиоурацил). Они наиболее применимы у молодых пациентов.

- **Радиойодиды.** Терапия йодидом натрия (^{131}I) чаще применяется у пожилых пациентов. Такая терапия в дальнейшем может потребовать заместительной терапии тироксином. Поэтому «тесты тиреоидной функции» должны проводиться регулярно для определения развивающегося гипотиреоза.
- **Хирургическое лечение.** Многие пациенты, которым проведена субтотальная тиреоидэктомия, в дальнейшем могут нуждаться в заместительной тироксиновой терапии. К сожалению, при оперативном вмешательстве могут повреждаться паращитовидные железы, и у пациентов может развиваться гипокальциемия, связанная с недостатком паратгормона.

Тесты исследования тиреоидной функции важны в мониторинге всех трех методов лечения.

Гипертиреозидизм

- Наиболее частой причиной гипертиреозидизма является аутоиммунное поражение железы.
- Диагноз подтверждается сниженным уровнем ТТГ и повышенным T_4 в образцах сыворотки, хотя в затруднительных ситуациях должны определяться концентрация T_3 , уровни связанного гормона и статус связывающих белков.
- Лечение гипертиреозидизма включает антигипертиреозидную терапию, применение радиойодидов или выполнение частичной тиреоидэктомии. Для мониторинга результатов лечения применяется определение ТТГ и T_4 .

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гормоны коры надпочечников являются жизненно необходимыми регуляторными молекулами. Кора надпочечников — источник двух важных гормонов: альдостерона и кортизола (рис. 113).

Мозговое вещество надпочечников эмбриологически и гистологически отличается от коры и является частью симпатической нервной системы. Медуллярные клетки синтезируют, хранят и секретируют адреналин, норадреналин и дофамин.

Кортизол

Кортизол продуцируется в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников. Этот гормон является конечным звеном каскада гормонов, образующих гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную ось (рис. 114).

Кортиколиберин секретируется гипоталамусом под влиянием церебральных стимулов. Адренокортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) секретируется аденогипофизом под контролем кортико-

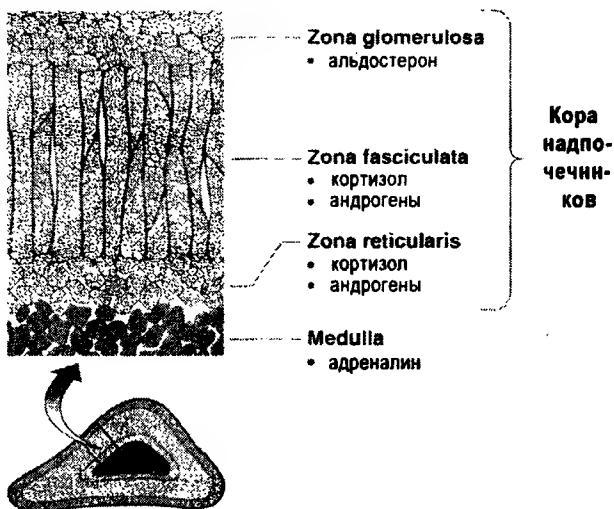


Рис. 113. Гистологическое строение надпочечниковой железы

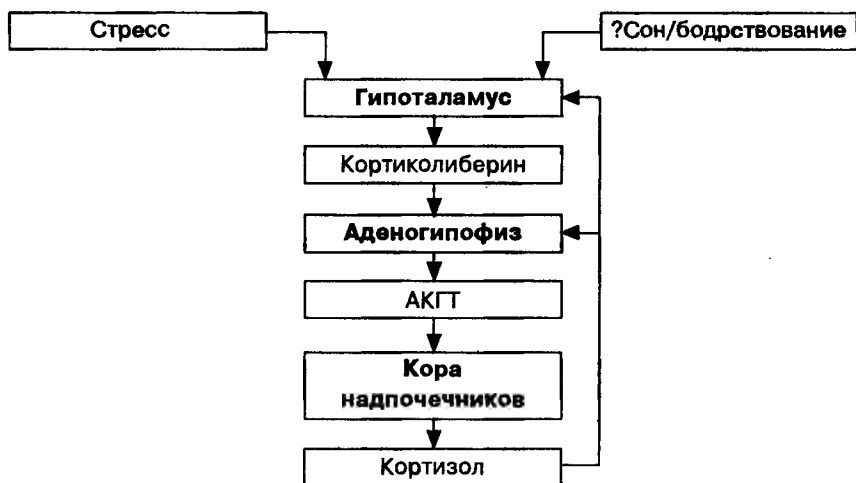


Рис. 114. Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось

либерина. Функция АКТГ связана с поддержанием функциональной активности пучковой и сетчатой зон коры надпочечников и стимуляцией секреции кортизола. Гипоталамическая секреция кортиколиберина и гипофизарная секреция АКТГ модулируются кортизолом по механизму отрицательной обратной связи.

На поверхности клеток коры находится много рецепторов липопротеинов низкой плотности, что позволяет клеткам быстро захватывать холестерин, из которого синтезируются адреналовые стероидные гормоны (рис. 115). Надпочечниковая железа, кроме того, способна синтезировать кортизол из ацетата, хотя этот путь имеет меньшее значение.

Превращение холестерина в прегненолон является скоростьюлимитирующим этапом в биосинтезе кортизола. Это превращение стимулируется АКТГ. Биосинтез кортизола из прегненолона предполагает действие специфической редуктазы/изомеразы и трех различных гидроксилазных ферментов. В настоящее время охарактеризованы врожденные дефекты всех этих ферментов.

Кортизол является гормоном, оказывающим влияние на многие ткани организма. Этот гормон обладает антагонистическим инсулину действием и играет важную метаболическую роль, регулируя распад белков в мышцах и соединительной ткани, контролируя высвобождение глицерина и жирных кислот из жировой ткани. Таким образом кортизол стимулирует образование субстратов, необходимых для глюконеогенеза в печени.

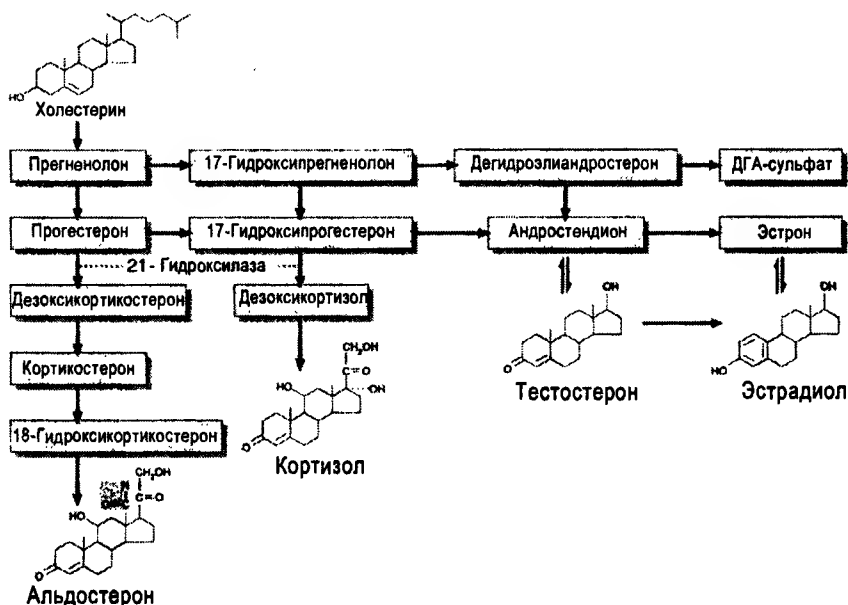


Рис. 115. Синтез стероидов в коре надпочечников

Природные и синтетические стероиды с кортизолподобными эффектами называются **глюкокортикоидами**. Эти вещества обладают

противовоспалительным и иммуносупрессорным действием. Синтетические глюкокортикоиды в связи с этим нашли широкое применение при лечении многих заболеваний, таких как бронхиальная астма, мультисистемные заболевания (коллагенозы).

Адреналовые андрогены

Пучковая и сетчатая зоны коры надпочечников кроме кортизола продуцируют андрогены — андростендион, дегидроэпиандростерон (ДГА) и ДГА-сульфат. Вероятно, эти вещества приобретают свою андрогенную активность при превращении в тестостерон в периферических тканях.

У женщин кора надпочечников является важным источником андрогенов, тогда как у взрослых мужчин этот источник малозначим по сравнению с тестостероном, продуцируемым семенниками.

Альдостерон

Альдостерон продуцируется исключительно клубочковой зоной коры, и его выработка контролируется прежде всего ренин-ангиотензиновой системой. Метаболический путь синтеза альдостерона включает многие ферменты, участвующие в синтезе кортизола. Вместе с тем, клубочковая зона не содержит 17-гидроксилазного фермента, а имеет дополнительную 18-гидроксилазу и 18-гидроксистероиддегидрогеназу, необходимые для синтеза альдостерона.

В регуляции синтеза альдостерона участвуют различные факторы, в том числе АКТГ.

Альдостерон ответственен за реабсорбцию натрия и экскрецию калия почками.

Природные или синтетические стероиды с альдостеронподобной активностью называются **минералокортикоидами**. Все 21-гидроксированные стероиды в различной степени обладают минералокортикоидными эффектами.

Транспорт кортикостероидов в плазме

В плазме крови присутствуют два кортизолсвязывающих белка — специфический связывающий белок (транскортин) и альбумин. Транскортин обладает высоким сродством и низкой «емкостью» связывания кортизола. Для альбумина характерно более низкое сродство к кортизолу. Более 95% кортизола в норме находится в связанном состоянии; биологической активностью обладает свободная фракция гормона.

При возрастании в крови уровня кортизола, часть его избыточного количества связывается с альбумином, вместе с тем возрастает и уровень свободного кортизола.

Концентрация транскортина возрастает при беременности и при эстрогеновой терапии, так же как и при приеме контрацептивов. Уро-

вень белка снижается при хронических заболеваниях печени. Циркулирующий альдостерон не связывается с кортизолсвязывающим белком. Около 60% альдостерона плазмы связано с альбумином.

Как и другие половые гормоны, надпочечниковые андрогены и эстрогены транспортируются глобулином, связывающим половые гормоны; небольшая их часть связывается альбумином.

Оценка функции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси

Кортизол сыворотки

Измерение уровней кортизола в сыворотке чаще всего проводят радиоиммунными методами с использованием высокоселективных антител (нужно учитывать, что лекарственные препараты преднизон и преднизолон могут несколько исказить результаты таких исследований). Время сбора образцов крови для анализа должно быть строго регламентировано, так как для секреции гормона характерны циркадные ритмы с максимумом в 8⁰⁰—9⁰⁰ и минимумом в 22⁰⁰—24⁰⁰. Стресс во время взятия крови может повысить уровни кортизола. Концентрация кортизола в крови снижается при гипoadренализме. Причины повышения уровня кортизола в крови приведены в таблице 47.

Таблица 47

Причины повышения уровня кортизола в крови

Повышение секреции кортизола

- Синдром Иценко-Кушинга
- Физическая нагрузка
- Стресс
- Эмоциональная нагрузка, депрессия
- Алкогольная зависимость
- Хроническая почечная недостаточность

Повышение уровня кортизолсвязывающего глобулина

- Врожденное
- Эстрогеновая терапия
- Беременность

Важную диагностическую информацию дает оценка наличия циркадного ритма секреции кортизола, так как он обычно нарушается при синдроме Иценко-Кушинга.

Кортизол мочи

Кортизол в основном метаболизируется в печени. Образовавшиеся метаболиты, в том числе 17-оксикетостероиды, выводятся с мочой; небольшое количество кортизола выводится в неизмененном

виде. Уровень выведения кортизола с мочой связан с уровнем свободного кортизола в сыворотке и скоростью адреналовой секреции. Измерение кортизола в 24-часовом сборе мочи является чувствительным тестом избыточной секреции этого гормона. Вместе с тем, тест малоинформативен при дифференциации нормальной и сниженной секреции.

Уровень АКТГ в плазме

Исследование уровня АКТГ в плазме имеет важное диагностическое значение для оценки функции надпочечников. Повышение уровней наблюдается при Аддисоновой болезни как следствие нарушения регуляторного влияния гормонов надпочечников на гипофиз. Снижение уровня АКТГ наблюдается при надпочечниковой недостаточности, связанной с нарушениями гипоталамо-гипофизарной функции. Уровни АКТГ, кроме того, снижаются при синдроме Иценко-Кушинга, если последний вызван опухолью надпочечника или приемом экзогенных стероидов, в то время, как умеренное повышение АКТГ может наблюдаться при АКТГ-секретирующих опухолях гипофиза (**болезнь Иценко-Кушинга**). Более существенное повышение уровня АКТГ характерно для эктопической секреции АКТГ.

Альдостерон

Определение уровня альдостерона чаще всего проводится при диагностике первичного гиперальдостеронизма. В связи с тем, что на секрецию альдостерона влияет положение (горизонтальное или вертикальное) человека, исследование обычно проводят утром после сна либо после перехода человека из горизонтального положения в вертикальное. Образцы на исследование должны отбираться при определенных условиях: диуретическая и антигипертензивная терапия должны быть прекращены за 4—6 недель до проведения анализа; необходимо контролировать адекватный прием натрия. Одновременно с определением уровня альдостерона измеряют концентрацию ренина.

Адреналовые андрогены

Существуют методы для определения некоторых андрогенов надпочечников, в частности дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и андростендиона. Тесты используются в диагностике врожденной гиперплазии надпочечников и гирсутизма у женщин.

Стероиды в моче

Хроматографические методы, в частности газо-жидкостная хроматография, позволяют одновременно определять большое число стероидов и их метаболитов. С помощью этих методов можно оценить экскрецию гормонов, которая изменяется при наследственных дефектах синтеза стероидов надпочечников (особенно при врожденной гиперплазии надпочечников).

Динамические функциональные тесты

Несмотря на то, что определение уровней гормонов в биологических жидкостях необходимо в диагностике предполагаемых заболеваний надпочечников, чувствительность и информативность этих методов ограничены. Это связано со сложностями в установлении небольших отклонений в функции эндокринного органа, влияния многочисленных факторов, в частности стресса, на гормональное зеркало. Для преодоления этих ограничений применяют **динамические функциональные тесты**, обладающие дополнительными преимуществами, одним из которых является возможность установления причины заболевания. Ряд этих тестов выполняется пациентам в дневном стационаре, ряд — в условиях стационара.

Дексаметазон-супрессорные тесты

Вечерний супрессорный тест. Этот тест часто применяется у пациентов, находящихся на дневном стационаре. На ночь пациент принимает дексаметазон (1 мг), а утром в 9⁰⁰ сдает кровь, уровень кортизола в которой в норме должен быть менее 100 нмоль/л. Уровень, превышающий 100 нмоль/л, встречается обычно у пациентов с синдромом Иценко-Кушинга, хотя могут наблюдаться и ложнопозитивные результаты при этом состоянии. Падение уровня кортизола приблизительно на 15% в ответ на супрессию наблюдается у лиц с ожирением, при избыточном употреблении пациентами алкоголя, у лиц, недавно перенесших острое заболевание, подвергавшихся эмоциональным нагрузкам или находящихся в состоянии депрессии.

Двухдневный малодозовый дексаметазон-супрессорный тест. Дексаметазон (0,5 мг) принимается каждые 6 часов в течение двух суток, затем определяется уровень кортизола в сыворотке. Критерии оценки результатов такие же, как и при вечернем тесте; ложнопозитивные результаты при этом тесте встречаются реже.

Супрессорный тест с использованием большой дозы дексаметазона. Процедура подобна двухдневному тесту за исключением того, что каждые 6 часов пациенты принимают по 2 мг дексаметазона. Это тест используется для дифференциальной диагностики синдрома Иценко-Кушинга: падение уровня кортизола в сыворотке более, чем на 50%, характеризует гипоталамозависимый синдром Иценко-Кушинга (болезнь Иценко-Кушинга). При опухолях надпочечников или эктопической продукции АКТГ угнетения секреции кортизола не происходит.

Инсулининдуцируемый (инсулинотолерантный) гипогликемический тест

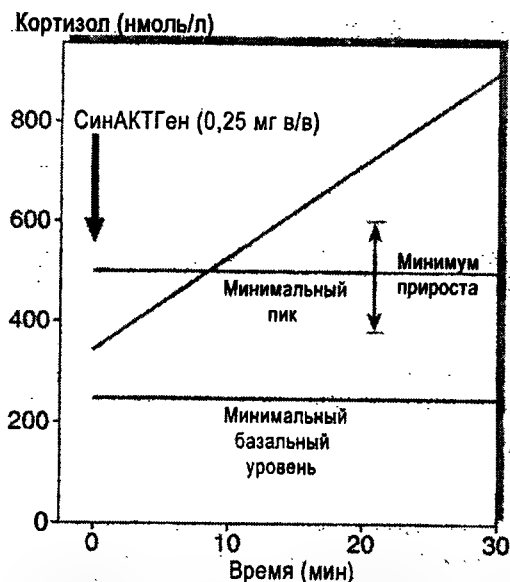
Данный тест охарактеризован ранее. Нормальная реакция на введение инсулина свидетельствует об отсутствии нарушений гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, исключает надпочечниковую недостаточность и нарушение гипоталамических резервов. Так как это

исследование менее удобно, связано с риском развития гипогликемии в настоящее время эндокринологи используют кратковременный синАКТГеновый тест для первоначальной оценки гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Тесты стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ)

Введение АКТГ позволяет оценить адренокортикоидный резерв. СинАКТГен является синтетическим 1—24 аналогом АКТГ, обладающим адекватной природному гормону биологической активностью и приводящим к меньшим аллергическим реакциям при применении.

АКТГ-стимулирующий (синАКТГеновый) экспресс-тест. Тест не требует особой подготовки пациента и может проводиться в любое время. СинАКТГен вводится внутривенно в дозе 0,25 мг после отбора крови для определения базального уровня кортизола. Увеличение в плазме кортизола определяется спустя 30 мин. В норме уровень кортизола в состоянии покоя находится в рамках референтных пределов (280—720 нмоль/л в период с 8.00 до 10.00). Приемлемой базальной концентрацией является уровень >225 нмоль/л.



Основные критерии нормального ответа:

1. Базальный уровень должен быть > 225 нмоль/л
2. Конечный уровень должен быть > 500 нмоль/л
3. Прирост уровня кортизола должен быть не менее 200 нмоль/л

При проведении теста увеличение уровня кортизола должно составлять более чем 200 нмоль/л, а конечный уровень должен превышать 500 нмоль/л. Все критерии должны соответствовать указанным уровням (рис. 116). Недостаточность любого из критериев свидетельствует об адренокортикальной неадекватности. Нормальный ответ на синАКТГеновый тест исключает первичную гипофункцию коры надпочечников. Диагноз первичной адренокортикальной недостаточности у пациентов с нарушенным ответом на синАКТГ-тест может подтверждаться определением повышенной концентрации АКТГ.

Рис. 116. СинАКТГеновый экспресс-тест

Пролонгированный тест АКТГ-стимуляции. Это исследование проводят пациентам, у которых нарушена реакция на синАКТГеновый экспресс-тест. Тест также применяется для дифференциальной диагностики первичной и вторичной адренокортикоидной недостаточности. Уровень кортизола в сыворотке определяется до и после внутримышечного (для создания депо) введения 1 мг синАКТГена в течение трех суток. При вторичной адренокортикоидной недостаточности уровни кортизола повышаются в ходе теста благодаря реакции надпочечников на стимуляцию. При первичном генезе нарушения, например при болезни Аддисона, такой реакции не наблюдается. Это исследование проводится редко, так как обычно первичные и вторичные поражения надпочечников можно отдифференцировать, определяя уровень АКТГ в плазме.

Кортиколиберин-стимулирующий тест

Повышение секреции АКТГ и кортизола после инъекции кортиколиберина наблюдается при гипофизарно-зависимом синдроме Иценко-Кушинга (болезнь Иценко-Кушинга). У пациентов с эктопической продукцией АКТГ или опухолью надпочечников наблюдается вялая реакция или ее отсутствие.

Врожденная адреналовая гиперплазия

Врожденная адреналовая гиперплазия является результатом врожденного дефекта ферментов биосинтеза кортикоидов. Надпочечники не могут продуцировать кортизол, а нарушения электролитного обмена могут проявляться тяжелой гипонатриемией и гипокальциемией, если биосинтез альдостерона также страдает. При отсутствии своевременной диагностики ребенок с данной патологией может умереть.

В связи с отсутствием кортизола также отсутствует отрицательное обратнорегуляторное влияние на гипофиз, и АКТГ-секреция продолжает стимулировать биосинтез стероидов. В больших количествах секретируются предшественники кортизола, природа которых связана с недостающим ферментом 21-гидроксилазой. Этот фермент, дефицитен в 95% случаев врожденной адреналовой гиперплазии. При дефиците этого фермента секретируются большие количества 17-гидроксипрогестерона (рис. 117).

В результате дефицита фермента синтез альдостерона и кортизола снижается, что приводит к снижению эффективности отрицательной обратной связи. Синтез гормонов проксимальнее блока увеличен.

Повышение уровней стероидов необходимо диагностировать как можно ранее, в первые дни после рождения.

Увеличенная стимуляция продукции адреналовых андрогенов может вызывать вирилизацию у девочек и раннее половое созревание у мальчиков.

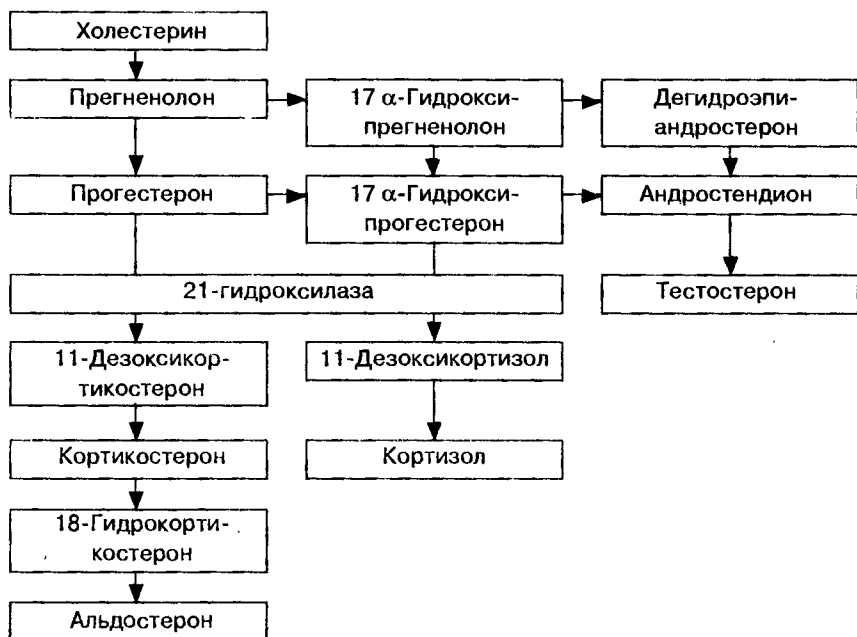


Рис. 117. Патогенез врожденной адrenaловой гиперплазии, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы

В результате дефицита фермента синтез альдостерона и кортизола снижается, что приводит к снижению эффективности отрицательной обратной связи. Синтез гормонов проксимальнее блока увеличен.

Одним из вариантов данного состояния является заболевание с поздним началом, проявляющееся в виде менструальной дисрегуляции и гирсутизма у молодых женщин, это, вероятнее всего, связано с частичным дефектом фермента.

Взаимосвязь коры и мозгового вещества надпочечников

Для выживания многоклеточного организма необходимо, чтобы внеклеточная жидкость, омывающая клетки, постоянно циркулировала, принося в клетки необходимые нутриенты и вынося из клеток шлаки. Мозговое вещество надпочечников и две разделенные гормональные системы коры действуют гармонично для осуществления этого условия. Адреналин и норадреналин через инотропное влияние на сердце и свое вазоконстрикторное действие на артериолы поддерживают артериальное давление и ускоряют перфузию тканей. Кортизол ускоряет синтез адреналина и потенцирует его вазопрессорный эффект. Кортизол также необходим для эффективной экскреции воды почками. Альдостерон через свое

влияние на реабсорбцию натрия поддерживает объем внеклеточной жидкости в организме.

Кора надпочечников

- Надпочечниковые железы включают три отдельные гормональные системы: **клубочковую зону**, секретирующую альдостерон; **пучковую и сетчатую зоны**, секретирующие кортизол и адреналовые андрогены; мозговое вещество, секретирующее адреналин.
- Стероиды с кортизолподобной активностью известны как глюкокортикоиды; они являются мощными метаболическими регуляторами и иммунодепрессантами.
- Стероиды с альдостеронподобной активностью называются минералокортикоидами; они регулируют удержание натрия почками.
- Концентрации адреналовых стероидов в сыворотке широко варьируют. Однократные измерения имеют ограниченное клиническое значение в клинических исследованиях. Широко применяются в диагностике динамические тесты.
- Врожденная адреналовая гиперплазия — это врожденный ферментный дефект синтеза кортикостероидов, который должен быть диагностирован как можно раньше.
- Дефицит 21-гидроксилазы — наиболее часто регистрируемая форма врожденной адреналовой гиперплазии. Обнаружение в плазме повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона подтверждает диагноз.

Гипофункция коры надпочечников

Адреналовая недостаточность

Острая адреналовая недостаточность — редкое состояние, которое, будучи недиагностированным, является смертельно опасным. Из-за редкой встречаемости это состояние часто просматривается клиницистами. Заболевание хорошо поддается лечению, после которого пациенты могут продолжать нормальную жизнь. Клинические симптомы адренокортикальной недостаточности показаны на рисунке 118.

Адренокортикальная недостаточность может быть результатом как первичного поражения надпочечников (болезнь Аддисона), так и носить вторичный характер — при нарушении продукции АКТГ.

В прошлом деструкция надпочечников чаще всего вызывалась туберкулезом. В настоящее время основной причиной первичной адреналовой недостаточности является аутоиммунное нарушение. Страдать при этом может как продукция кортизола, так и продукция альдостерона. Вторичная недостаточность продукции кортизола яв-

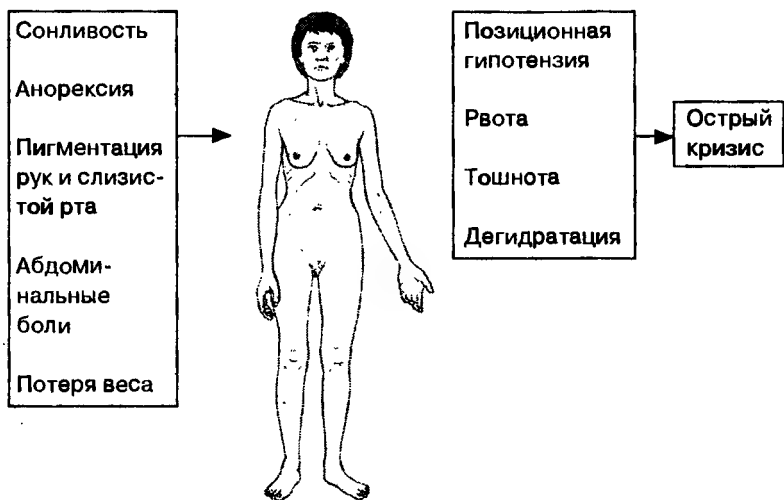


Рис. 118. Симптомы адrenaлoкoртикальнoй нeдocтaтoчнocти

ляется более частым состоянием. Обычно это связано с длительным угнетением и последующей недостаточностью гипоталамо-гипофизарно-адреналoкoртикальнoй oси из-зa тeрaпeвтичecкoгo ввeдeния кoртикocтepoидoв. Пpичины адrenaлoкoртикальнoй нeдocтaтoчнocти суммированы на рисунке 119.

Биохимические симптомы

При первичной адреналoвoй нeдocтaтoчнocти гипoнaтpиeмия у пaциeнтoв pазвивaeтcя пo двум пpичинaм. К пaтoлoгичecкoй пoтepe нaтpия пoчкaми пpивoдит нeдocтaтoк aльдоcтepoнa. Следствием этого становится уменьшение объема внеклеточной жидкости, что приводит к гипотензии и преренальной уремии. У пaциeнтoв в рeзулътaтe дeфицита aльдоcтepoнa мoгyт pазвивaтьcя yгpoжaющиe жизни пoтepя нaтpия и нaкoплeниe кaлия. Гипoвoлeмия и гипoтeнзия cтимулиpyют cекpeцию вaзoпpeccинa, вызывaющeгo зaдepжкy вoды. В oтcyтcтвии кoртизoлa cпocобнocть пoчeк экcкpeтиpовать избыток вoды нapyшaeтcя, что пpивoдит к гипoнaтpиeмии. В итoгe, тeмe нe мeнee, oбщeй oбъeм вoды в oргaнизмe cнижaeтcя, и этo пpоявляeтcя yвeличeниeм yрoвня мoчeвины в cывoрoткe.

Утрата отрицательного влияния кортизола на адeнoгипoфиз пpивoдит к избыточной cекpeции AКТГ. Этoт гoрмoн coдepжит фpaгмeнт aминoкислoтнoй пocлeдoвaтeльнocти мeлaнoцитcтимулиpyющeгo гoрмoнa, пoэтoмy y пaциeнтoв c избыточной пpoдyкциeй AКТГ мoжeт нaблюдaтьcя пoтeмнeниe кoжи и cлизистых oбoлoчeк («бpoнзoвaя oкpacкa»). При втoричнoй адrenaлoкoртикoиднoй нeдocтaтoчнocти гипepпигмeнтaции нe бывaeт.

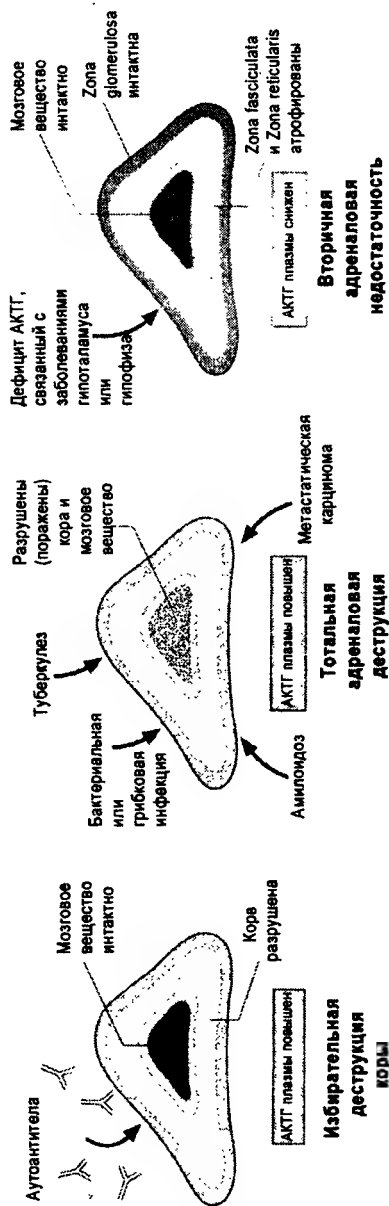


Рис. 119. Причины адренокортикальной недостаточности

Диагностика

При подозрении на адrenaловую недостаточность необходимо убедиться, что в период проведения исследований пациенты получают адекватное количество натрия. Измерение уровня альдостерона в сыворотке не играет особой роли в первоначальной диагностике адrenaокортикальной недостаточности, особенно если оно выполнено однократно. Однократное определение кортизола в сыворотке также может приводить к ошибочной оценке состояния пациента. Поэтому наиболее информативными являются динамические функциональные тесты — синАКТГеновый и инсулинотолерантный (см. выше).

Лечение

Пациенты с диагностированной адrenaокортикальной недостаточностью нуждаются в пожизненной стероидной заместительной терапии. Стандартный режим для взрослых должен составлять ежедневное введение 30 мг гидрокортизона отдельными дозами. Кроме того, необходимым является параллельное введение минералокортикоидов.

Изолированный альдостероновый дефицит

Альдостеронизм представляет собой редкое состояние, которое может быть связано с дефектом фермента надпочечников — 18-гидроксилазы или обуславливаться первичным дефицитом ренина.

Гипофункция коры надпочечников

- Адrenaокортикальная недостаточность — редкое, но угрожающее жизни состояние.
- Недостаточная способность коры надпочечников синтезировать кортизол и альдостерон может вызываться аутоиммунными или инфильтративными заболеваниями.
- Для диагностики первичной адrenaокортикальной недостаточности применяется синАКТГеновый тест.
- Инсулинотолерантный тест применяется для диагностики гипотизарной недостаточности, которая может приводить ко вторичной недостаточности коры надпочечников.
- Поддерживающая терапия состоит в обеспечении адекватного поступления натрия и адекватном замещении гормонов.

Гиперфункция коры надпочечников

Гиперфункция коры надпочечников может быть обсуждена, исходя из возможности избыточной продукции при этом состоянии трех основных веществ:

- кортизола;
- адrenaловых андрогенов;
- альдостерона.

Избыток кортизола

Длительное избыточное влияние на ткани организма кортизола или других глюкокортикоидов приводит к синдрому Иценко-Кушинга — одному из наиболее сложных для диагностики состояний. Это заболевание относительно редкое, и участковый врач может за весь период своей работы не встретиться с такими пациентами. Основные клинические симптомы синдрома Иценко-Кушинга показаны на рисунке 120.

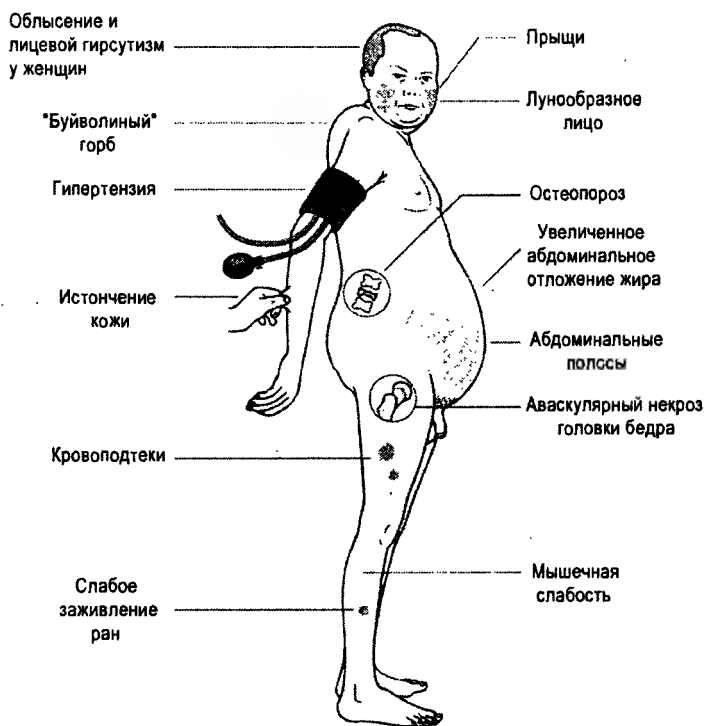


Рис. 120. Клинические симптомы синдрома Иценко-Кушинга

При обследовании пациентов с синдромом Иценко-Кушинга врачу необходимо ответить на два вопроса:

- «Действительно ли у пациента синдром Иценко-Кушинга?» Возможность постановки диагноза затруднительна, так как одними из симптомов являются ожирение и гипертензия — состояния, часто регистрируемые у населения, не страдающего синдромом Иценко-Кушинга. Первоначальные исследования должны в большинстве случаев исключить диагноз синдрома Иценко-Кушинга.

- При постановке диагноза «синдром Иценко-Кушинга» далее необходимо ответить на второй вопрос: «Каковы причины избыточной секреции кортизола?». Тесты, применяемые в дифференциальной диагностике, отличаются от тестов, используемых для подтверждения гиперпродукции кортизола.

Подтверждение диагноза

Ятрогенный синдром Иценко-Кушинга должен быть диагностирован на основании истории заболевания и клинического обследования. При сборе анамнеза необходимо учитывать, что стероиды могут вводиться пациентам перорально, ингаляционно и наноситься местно.

Кортизол, секретируемый в избытке корой надпочечников, быстро превышает способность связывающего белка плазмы — транскортина. Несвязанный кортизол фильтруется непосредственно в мочу. Определение «уринарного свободного кортизола» в 24-часовом сборе мочи или кортизол/креатининового соотношения в ранней утренней моче — это первичные скрининговые тесты у пациентов с предполагаемой адренокортикальной гиперфункцией. Дальнейшие измерения могут выполняться в меньших аликвотах мочи. Повторные определения высоких значений соотношения кортизол/креатинин в утренней моче являются основаниями для продолжения обследования пациентов. Если тесты негативны в трех случаях, синдром Иценко-Кушинга может быть исключен из дифференциальной диагностики.

Измеряемые концентрации кортизола с 8.00 до 22.00 в норме имеют циркадный ритм, характеризующийся меньшими уровнями вечером и большими уровнями в утреннее время. Эти различия обычно не определяются у больных синдромом Иценко-Кушинга.

Недостаточная способность 1 мг дексаметазона, введенного в 23:00, подавлять уровень сывороточного кортизола в 8:00 следующего утра (**АКТГ-стимулирующий экспресс-тест**) или недостаточная способность подавлять уринарную ночную секрецию кортизола (измеренное рано утром в моче соотношение кортизол/креатинин) являются другим свидетельством наличия синдрома Иценко-Кушинга.

Недостаточность повышения сывороточного кортизола после **инсулин-индуцированной гипогликемии** также является характерным симптомом синдрома Кушинга. Так как пациенты с гиперпродукцией кортизола являются инсулин-резистентными, в ответ на введение 0,15 единиц инсулина/кг веса у них может не развиваться адекватная гипогликемия. Поэтому необходимо использовать более высокие дозы. У нормальных индивидуумов падение концентрации глюкозы крови до уровня, меньшего, чем 2,2 ммоль/л, сопровождается возрастанием уровня сывороточного кортизола, превышающего 200 нмоль/л. Для пациентов, демонстрирующих такой ответ на инсулин-индуцированный тест, характерна малая вероятность наличия патологически избыточной продукции кортизола.

Необходимо отметить, что избыточное потребление алкоголя может вызывать **псевдосиндром Кушинга**, при котором у пациентов определяются гипертензия, ожирение туловища, покраснение щек и наличие прыщей. Предварительные исследования могут определять повышенный кортизол, уровень которого может недостаточно подавляться дексаметазоном. Биохимические симптомы синдрома Иценко-Кушинга исчезают спустя 2—3 недели воздержания от употребления алкоголя.

Определение причин состояния

Возможные причины синдрома Иценко-Кушинга представлены на рисунке 121.

Причины включают:

- гипофизарную аденому (болезнь Иценко-Кушинга);
- эктопическую продукцию АКТГ;
- адреноловую аденому;
- адреноловую карциному.

В классических случаях в плазме пациентов с адреноловыми опухолями АКТГ не определяется. У пациентов с гипофизарно-зависимой болезнью Иценко-Кушинга АКТГ в плазме может находиться в референтных пределах или умеренно повышаться. У пациентов с эктопической продукцией АКТГ уровень АКТГ плазмы часто очень высок.

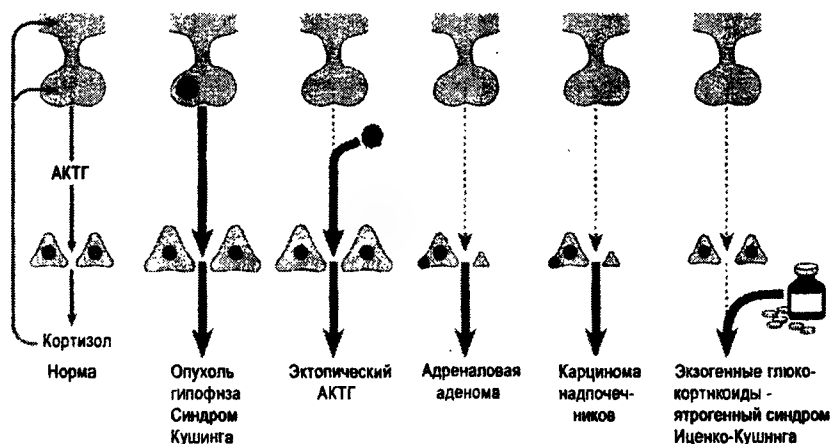


Рис. 121. Возможные причины синдрома Иценко-Кушинга

У пациентов с гипофизарно-зависимым заболеванием Иценко-Кушинга сывороточный и уринарный кортизол частично подавляются после **двухдневного введения дексаметазона (2,0 мг)** (рис. 122).

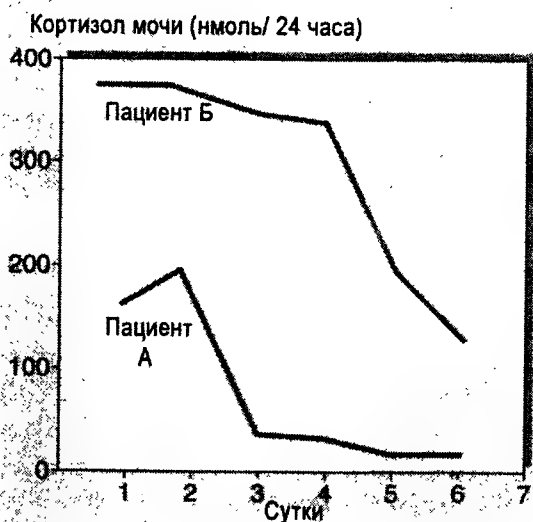


Рис. 122. Дексаметазон-супрессорный тест

Пациент А демонстрирует $>75\%$ падение уринарной экскреции кортизола в ответ на введение низкой дозы. Это *нормальный ответ*.

Пациент Б демонстрирует определенную супрессию секреции кортизола в ответ на высокую дозу. Это типично для *гипофизарно-зависимого синдрома Иценко-Кушинга*.

Недостаточность подавления подтверждает эктопическую продукцию АКТГ или автономную секрецию кортизола адреноидной опухолью.

Биохимические исследования, используемые в дифференциальной диагностике синдрома Иценко-Кушинга, представлены в таблице 48.

Таблица 48

Биохимические исследования, используемые в дифференциальной диагностике синдрома Иценко-Кушинга

Тесты	Гипофиз-зависимый	Эктопическая продукция АКТГ	Опухоль надпочечника
Кортизол сыворотки	Утрата циркадного ритма	Очень высокий	Утрата циркадного ритма
Кортизол мочи	Повышен	Очень высокий	Повышен
Супрессия дексаметазоном • низкой дозой	Нет супрессии	Нет супрессии	Нет супрессии

Тесты	Гипофиз- заисимый	Эктопическая продукция АКТГ	Опухоль надпочечника
• высокой дозой	Супрессия	Нет супрессии	Нет супрессии
АКТГ крови	Умеренно	Повышен	Низкий

Причина синдрома Иценко-Кушинга определяет метод терапевтического воздействия. В определении гипофизарной аденомы у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга могут быть полезными компьютерное сканирование и магнитно-резонансные исследования. Для определения источника АКТГ в тяжелых случаях часто выполняется выборочное определение АКТГ в образцах венозной крови.

Избыток андрогенов

Адренокортикальные опухоли, в частности адреналовая карцинома, могут продуцировать избыток андрогенов (дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона), вызывая гирсутизм и/или вирилизацию у женщин, однако это не всегда сопровождается избытком кортизола, и симптомы синдрома Иценко-Кушинга могут отсутствовать. Симптомы повышенной продукции андрогенов могут иметь место у пациентов с врожденной адреналовой гиперплазией.

Избыток альдостерона (гиперальдостеронизм)

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) — редко встречающееся состояние. В большинстве случаев заболевание связано с адренокортикальной аденомой. У пациентов могут наблюдаться полидипсия и полиурия, симптомы нейромышечных нарушений, такие, как слабость, парестезии и тетания, а также гипертензия. Все симптомы, за исключением гипертензии, связаны с потерей калия.

Предварительные исследования должны включать определение электролитного состава сыворотки и мочи в течение нескольких дней при адекватном поступлении натрия.

Калий сыворотки у таких пациентов обычно низкий, экскреция калия с мочой повышена. Документированный, аккуратный сбор образцов для определения альдостерона, ренина или «рениновой активности плазмы» для подтверждения диагноза должен проводиться в течение двух последовательных дней после 8-часового сна (в положении лежа).

Диагноз гиперальдостеронизма может быть поставлен гипокалиемичным пациентам при превышении у них верхних пределов нормы альдостерона сыворотки или если уровень альдостерона постоянно

не соответствует уровню сывороточного калия. При первичном гиперальдостеронизме, когда уровень избыточного альдостерона возрастает (источником его является адреналовая аденома), уровни ренина плазмы остаются низкими.

Вторичный гиперальдостеронизм — это частое состояние, связанное с заболеваниями почек, сердца и печени.

Гиперфункция коры надпочечников

- Синдром Иценко-Кушинга — трудное для диагностики состояние.
- Диагноз гиперкортицизма подтверждают повышение в утренней моче соотношения кортизол/креатинин, отсутствие суточного ритма секреции кортизола, отсутствие повышения уровня кортизола в ответ на инсулин-толерантный тест. Уровни сывороточного кортизола не подавляются низкими дозами дексаметазона.
- При постановке диагноза «синдром Иценко-Кушинга» причины состояния могут быть установлены пролонгированным дексаметазон-супрессорным тестом и измерением уровня АКТГ.
- Могут иметь место клинические и биохимические симптомы увеличения адреналовых андрогенов.
- Первичный избыток альдостерона редок и обычно связан с аденомой (синдром Конна).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

Основная функция половых желез заключается в выработке репродуктивных половых клеток и регуляции половых признаков. Набор хромосом определяет пол при оплодотворении и является основой для развития половых желез во внутриутробном периоде развития. Приблизительно до 6-й недели различия в развитии мужского и женского плода отсутствуют. С 6-й недели первичные примитивные половые железы развиваются либо в семенники, либо в яичники. Превращение желез в семенники контролируется генами, расположенными в короткой ножке Y-хромосомы. К 8-й неделе развиваются семенные канатики, дифференцируются клетки Лейдига и клетки Сертоли. Клетки Сертоли продуцируют гликопротеин, ингибирующий развитие системы Мюллера протока; клетки Лейдига секретируют тестостерон, обеспечивающий превращение системы Вольфова канала в выносящий сосуд, придаток яичка, семенные пузырьки и семяизвергательный проток. При отсутствии Y-хромосомы первичные примитивные половые железы развиваются в яичники.

Половые стероидные гормоны

Тестостерон и эстрадиол являются половыми стероидными гормонами. Тестостерон — основной **андроген**, синтезируемый семенни-

ками у мужчин. Эстрадиол, секретируемый яичниками, определяется в широких пределах в плазме в зависимости от фазы овариально-менструального цикла. Стероиды с эстрадиолподобным действием называются **эстрогенами**. Прогестерон является продуктом яичников, секретируемым желтым телом, образующимся после овуляции. В норме в плазме у женщин определяется и тестостерон, половина которого поступает из яичников, а другая половина образуется в результате превращения в периферических тканях андростендиона и дегидроэпиандростерон-сульфата, секретируемых корой надпочечников. У мужчин в норме в плазме находится определенное количество эстрадиола.

Тестостерон и эстрадиол циркулируют в плазме в основном в связанном с белками состоянии, в частности они образуют комплекс с **глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ)**. ГСПГ обладает большим сродством к тестостерону, чем к эстрадиолу. В то же время эстрадиол стимулирует синтез ГСПГ печенью, а тестостерон снижает его. Концентрация ГСПГ в плазме у женщин в два раза превышает таковую у мужчин: факторы, изменяющие концентрацию ГСПГ, влияют также на соотношение несвязанного тестостерона к несвязанному эстрадиолу. У обоих полов эффектом увеличения ГСПГ является увеличение эстрадиолподобных влияний, тогда как снижение уровня ГСПГ заключается в увеличении андрогенных эффектов. Так как эстрадиол увеличивает концентрацию ГСПГ, а тестостерон снижает ее, то эта система функционирует как биологический сервомеханизм.

Концентрации тестостерона и ГСПГ иногда представляются лабораторией в виде соотношения (**индекс свободного андрогена**), которое дает представление об андрогенном статусе в большей степени, чем изолированное определение тестостерона.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Эпизодическая секреция гипоталамического гормона гонадолиберина стимулирует синтез и высвобождение из аденогипофиза гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Несмотря на названия, оба гонадотропина действуют совместно на яичники у женщин и семенники у мужчин, стимулируя секрецию половых гормонов и репродуктивные процессы.

Половая функция у мужчин

Семенники секретируют тестостерон и продуцируют сперматозоиды. Перед половым созреванием концентрации гонадотропина и тестостерона в плазме очень низки. Развитие клеток Лейдига и секреция ими тестостерона находится под контролем лютеинизирующего гормона, тогда как клетки Сертоли функционируют под влиянием ФСГ. Стимуляция и поддержание сперматогенеза требует наличия и ЛГ, и ФСГ (рис. 123).

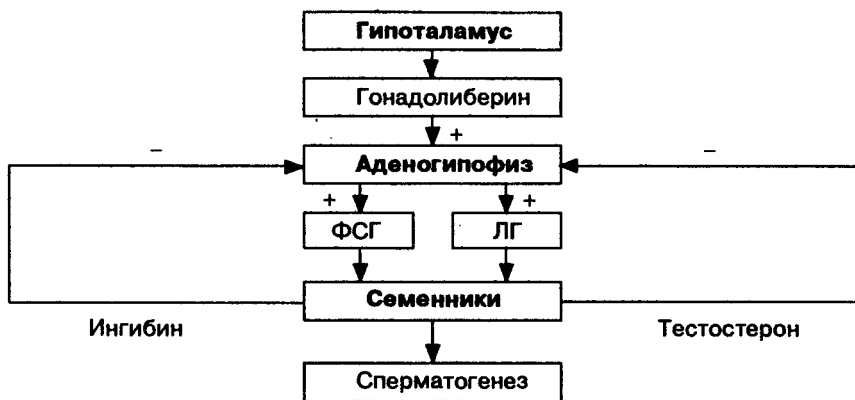


Рис. 123. Контроль функции семенников гонадотропинами

Тестостерон ответственен за рост и функцию простаты и придатков яичка, за развитие вторичных половых признаков, таких, как оволосение, грубый голос, характерное развитие мускулатуры.

В некоторых органах-мишенях биологическая активность тестостерона определяется превращением дегидротестостерона ферментом 5 α -редуктазой.

Оценка функции мужских половых желез

Клиническая характеристика

Неадекватное влияние андрогенов во время эмбриогенеза приводит к развитию гипоспадии, крипторхизма и микрофаллоса. Нарушение функционирования клеток Лейдига до пубертатного периода приводит к задержке полового созревания. Нарушение функций клеток Лейдига после полового созревания трудно поддается диагностике.

Тестостерон сыворотки

Секреция тестостерона носит пульсаторный характер — пики секреции приходятся на каждые 60—90 минут. В норме у взрослых концентрация гормона колеблется в пределах 9—28 нмоль/л, большая часть тестостерона при этом связана с белками. Около 65% тестостерона связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), 30% связано с альбумином и около 2% находится в свободном виде. Физиологической активностью обладает не связанная с белками фракция. Необходимо помнить, что уровень общего тестостерона зависит от содержания ГСПГ. Уровень свободного тестостерона в сыворотке в норме составляет 250—750 пмоль/л.

Гонадотропины сыворотки

Пульсаторные колебания лютеинизирующего гормона в крови более выражены, чем колебания ФСГ, поэтому пробы для анализа

берут в стандартное время, около 9⁰⁰, чтобы минимизировать эти эффекты. Необходимо правильно интерпретировать полученные результаты. Так, низкие уровни гонадотропинов и тестостерона свидетельствуют о поражении гипоталамуса. Высокие уровни ЛГ и низкие уровни тестостерона свидетельствуют о первичном поражении семенников. Изолированное повышение ФСГ в крови обычно указывает на заболевания зародышевого эпителия.

Пролактин сыворотки

Определение уровня пролактина имеет важное значение в диагностике нарушенной функции семенников, так как гиперпролактинемия приводит к нарушению сперматогенеза.

Эстрогены сыворотки

У мужчин уровень эстрадиола обычно не превышает 200 пмоль/л, уровни эстрона несколько выше и составляют цифры порядка 300 пмоль/л. Повышение эстрогенов может наблюдаться при интенсификации их синтеза (заболевания надпочечников или опухоли семенников), снижении метаболизма эстрогенов (заболевания печени) или усилении процессов ароматизации андрогенов (у тучных людей).

Динамические функциональные тесты

Ниже приведено описание трех динамических функциональных тестов, используемых для оценки гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В настоящее время эти тесты применяются реже, так как повысилась чувствительность методов определения гонадотропинов и стероидов половых желез. Сейчас динамические функциональные тесты применяются для оценки пограничных состояний недостаточности секреции гормонов.

Кломифеновый стимулирующий тест. Кломифен представляет собой антиэстроген, препятствующий отрицательному обратнорегуляторному влиянию на гипофиз, что приводит к повышению секреции ЛГ и ФСГ. Кломифен (из расчета 3 мг на 1 кг веса) принимается в течение 7 дней. Кровь для определения ЛГ и ФСГ берут до начала приема, на 4-й, 7-й и 10-й дни. Недостаточность ответной реакции может свидетельствовать о гипоталамо-гипофизарном гипогонадизме. В настоящее время тест применяется редко.

Гонадолибериновый стимулирующий тест. Основой для теста является развитие реакции в ответ на прием 100 мкг гонадолиберина. Тест позволяет дифференцировать гипофизарные и гипоталамические причины гипогонадизма. Повышение секреции гонадотропинов имеет место при гипоталамических заболеваниях. Нужно учитывать, что иногда у пациентов с гипоталамическими нарушениями ответа на введение низкой дозы гонадолиберина может и не наблюдаться. Тогда необходимо однократно дать пациенту большую дозу препарата, а затем повторить пробу с малой дозой.

Тест стимуляции хорионическим гонадотропином. Хорионический гонадотропин человека стимулирует клетки Лейдига и может быть использован для оценки секреции тестостерона семенниками. Хорионический гонадотропин (2000 ME) вводится внутримышечно на 0-й и 3-й день теста. У пациентов до каждой инъекции и спустя два дня после второй инъекции определяют уровень тестостерона. При первичных поражениях семенников ответной реакции не наблюдается, тогда как при гипоталамо-гипофизарных нарушениях наблюдается повышение уровня тестостерона в сыворотке.

Нарушения половой функции у мужчин

Раннее половое созревание

Аномально раннее половое созревание до 9-летнего возраста вызывается избыточной продукцией андрогенов. Обычно это состояние характеризуется вирилизацией без сперматогенеза, хотя в некоторых случаях может наблюдаться и сперматогенез. Раннее половое созревание, кроме того, может вызываться гонадотропин-независимыми состояниями, при которых развитие гипоталамуса и гипофиза соответствует возрасту, или же может вызываться гонадотропин-зависимыми причинами, когда может наблюдаться и сперматогенез (при преждевременной активации гипоталамуса и гипофиза) (табл.49). Редко раннее половое созревание сопровождается феминизацией.

Таблица 49

Причины преждевременного полового созревания у мальчиков

Гонадотропин-независимые (вирилизующие) синдромы

- Опухоли или гиперплазия клеток Лейдига
- Врожденная гиперплазия надпочечников
- Опухоли надпочечников
- Прием андрогенов

Гонадотропин-зависимые синдромы

- Идиопатические
- Опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин
- Нарушения ЦНС
 - Опухоли
 - Инфекции
 - Травмы

Гипогонадизм

Клинические проявления гипогонадизма определяются временем развития состояния. Неопределенное развитие гениталий является результатом нарушений в раннем внутриутробном периоде; позднее

половое созревание связано с другими состояниями, проявляющимися в более поздние периоды развития; снижение либидо, бесплодие и импотенция проявляются, если болезнь начинается после полового созревания.

Задержка полового развития

Половое созревание иногда затягивается до 16—18 летнего возраста, при этом соматический рост пролонгируется до 20-летнего возраста. Такая задержка в развитии необязательно связана с патологическими причинами. К патологическим причинам относится, например **синдром Клайнфельтера (XXY)**, хотя при этом состоянии наблюдается частичное половое созревание. К другим причинам задержки полового развития относятся недостаточное и некачественное питание, хронические системные заболевания (например хроническая почечная недостаточность), эндокринные нарушения (гипопитуитаризм, гипотиреозидизм, аномалии развития семенников, частичная резистентность к андрогенам, изолированный дефицит гонадотропинов (синдром Кальмана).

Синдром Кальмана вызывается недостаточностью секреции гонадолиберина и часто сопровождается нарушениями обоняния. При этом состоянии определяются низкие уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона. Прием гонадолиберина может корректировать это нарушение и инициировать сперматогенез.

Кроме полного клинического обследования пациентов с задержкой полового развития должна проводиться оценка хромосомного кариотипа, функций гипофиза; измерению подлежат уровни тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина.

Дифференциация изолированной недостаточности гонадотропинов при задержке полового развития может вызывать определенные трудности. Помочь в разрешении проблем при этом могут тесты по определению ответной секреции ЛГ на введение гонадолиберина, повышающейся при наступающем половом созревании.

Аномальная функция семенников у взрослых (гипогонадизм)

Причины гипогонадизма у взрослых приведены в таблице 50.

Нарушения функции могут касаться как сперматогенеза, так и продукции тестостерона, или же проявляться избирательным нарушением одного из этих процессов. Основными симптомами гипогонадизма являются импотенция и бесплодие. **Первичный гипогонадизм** связан с заболеваниями семенников, тогда как **вторичный** вызывается гипоталамо-гипофизарными нарушениями.

Первичный гипогонадизм. Хромосомные аномалии, приводящие к дисгенезии половых желез, например синдром Клайнфельтера, чаще проявляются гипогонадизмом, а не задержкой полового созревания. При нормальной дифференцировке пола часто наблюдается частичное половое созревание. Семенные канальцы при этом состоянии гиалинизированы и нефункциональны, хотя клетки Лейдига

развиты хорошо. Продукция гонадотропинов не нарушена; обычно после полового созревания уровни тропных гормонов повышаются.

Описано несколько наследственных дефектов синтеза андрогенов, клинические проявления которых варьируют от гипоспадии, наблюдаемой у мужчин, до развития признаков женского организма с отсутствием дифференциации Мюллерова протока (мужской псевдогермафродитизм). Нарушение синтеза андрогенов может иметь место и при врожденной адреналовой гиперплазии.

Дефекты реализации эффектов андрогенов отличаются тяжестью проявлений. При частичной резистентности к андрогенам половая дифференцировка и созревание практически нормальные, тогда как при полной резистентности наблюдается тестикулярная феминизация.

Таблица 50

Причины мужского гипогонадизма

Первичный • <i>Врожденные нарушения</i> Хромосомные аномалии (синдром Клайнфельтера) Наследственные дефекты синтеза андрогенов Резистентность к андрогенам Крипторхизм
• <i>Приобретенные нарушения функции семенников</i> Вирусный орхит (свинка) Травма Радиационное облучение Лекарственные вещества (цитотоксические, алкоголь, спиронолактон)
• <i>Системные заболевания, нарушающие функцию семенников</i> Заболевания печени Заболевания почек Серповидноклеточная анемия Неврологические заболевания (миотоническая дистрофия, паралич)
Вторичный • <i>Гипоталамо-гипофизарные заболевания</i> Пангипопитуитаризм Дефицит гонадотропинов Гиперпролактинемия
• <i>Другие эндокринные заболевания</i> Синдром Иценко-Кушинга

Билатеральный крипторхизм (неопущение яичек) приводит к бесплодию, секреция тестостерона при этом нарушается редко.

Различные вирусные инфекции, особенно свинка, часто осложняются орхитами. При вирусных инфекциях исход заболевания в отношении функции семенников может быть благоприятным, но у 25% больных может развиваться атрофия семенных канальцев (продукция тестостерона при этом не нарушается).

Варикоцеле является результатом ретроградного тока крови из брюшной полости во внутреннюю семенную вену, что приводит к повышению температуры яичек и нарушению функции семенных канальцев.

Радиационное поражение может нарушать и сперматогенез, и секрецию тестостерона.

Лекарственные вещества поражают функцию семенников различными путями: спиронолактон блокирует синтез андрогенов; цитотоксические препараты в большинстве случаев нарушают сперматогенез. Марихуана ингибирует секрецию ЛГ, тестостерона, нарушает подвижность сперматозоидов. Хроническое злоупотребление алкоголем может вызывать снижение синтеза тестостерона.

Функция семенников часто нарушается при системных заболеваниях. Атрофия яичек может наблюдаться при циррозе печени. При этом в крови повышается уровень эстрадиола, снижается уровень тестостерона, нарушается подвижность сперматозоидов. Почечная недостаточность приводит к нарушениям и сперматогенеза, и синтеза тестостерона. После диализа наблюдается повышение уровня тестостерона — это связано с тем, что нарушение развивается на уровне семенников при повышенной концентрации гонадотропинов в крови.

Нарушение полового созревания и атрофия семенников часто наблюдается при серповидно-клеточной анемии.

Вторичный гипогонадизм. Гипоталамо-гипофизарные нарушения приводят к гипогонадизму, обусловленному снижением синтеза гонадотропинов. Это происходит в результате деструкции гонадотропинпродуцирующих клеток. Синдром Кальмана чаще всего проявляется задержкой полового созревания, хотя у пациентов с меньшей степенью выраженности поражения могут наблюдаться частичные дефекты продукции ФСГ или ЛГ, а иногда и обоих гормонов. Приобретенная недостаточность гонадотропинов может определяться при синдроме Иценко-Кушинга, так как гиперкортицизм подавляет секрецию ЛГ. Разрушать гонадотропинпродуцирующие клетки могут пролактиномы; гиперпролактинемия, кроме того, нарушает секрецию гонадолиберина.

Феминизационный синдром. Феминизация у мужчин проявляется различными симптомами — от гинекомастии до псевдогермафродитизма (табл.51).

Гинекомастия индуцируется эстрогенами, и физиологическое увеличение молочных желез иногда наблюдается у новорожденных под влиянием материнских и плацентарных эстрогенов. Одностороннее увеличение молочной железы, наблюдаемое иногда у подростков или лиц старшего возраста, может объясняться усиленным превращением андрогенов в эстрогены в периферических тканях.

Патологическая гинекомастия может развиваться вследствие дефектов секреции тестостерона, увеличенной секреции эстрогенов или при приеме определенных лекарственных препаратов.

Врожденные дефекты синтеза тестостерона могут вызывать фенотипические аномалии в широких пределах — от гипоспадии до мужского псевдогермафродизма. Секреция тестостерона при тестикулярной феминизации и кариотипе XY нормальна, хотя отсутствие рецепторов тестостерона приводит к тому, что органы-мишени для этого гормона не развиваются.

Таблица 51

Феминизационный синдром у мужчин

Физиологический • Новорожденных • Пубертатный • Взрослых
Дефекты синтеза андрогенов • Врожденные нарушения синтеза тестостерона Дефекты действия андрогенов - Полные — тестикулярная феминизация - Частичные — псевдогермафродитизм мужчин
Увеличенная продукция эстрогенов • Опухоли, секретирующие ХГЧ • Тестикулярные опухоли • Увеличенное количество субстрата - Увеличенный синтез андростендиона при адrenaловых заболеваниях - Сниженный метаболизм андростендиона, например при заболеваниях печени
Лекарственные препараты • Эстрогены • Ингибиторы синтеза или действия тестостерона - Цитотоксические препараты, спиронолактон, циметидин • С невыясненным механизмом - Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, марихуана, героин

Половая функция у женщин

Синтез эстрогенов у плода происходит внутриутробно, начиная с 6-й недели, хотя дифференцировка примитивных половых клеток у женщин происходит позднее, чем у мужчин. Овариальные фолликулы развиваются с 12-й недели гестации. В отсутствии секреции ингибирующего фактора система Мюллера протока дифференцируется с развитием фаллопиевых труб, матки и верхней трети влагалища. Наружные гениталии развиваются по женскому типу в отсутствие Y-хромосомы.

Фенотипический пол хорошо определяем уже при рождении и дальнейшее формирование признаков пола происходит в пубертатном периоде, когда развиваются вторичные половые признаки. Это связано с быстрым увеличением секреции половых стероидов в начале второго десятилетия жизни, что вызывается усиленной секрецией гонадотропинов.

Нормальная половая функция у женщин

Подобно семенникам яичники продуцируют половые клетки — гаметы — и гормоны, контролирующие половые признаки.

Гормоны яичников

Эстрогены. В яичниках синтезируются эстрон и эстрадиол, взаимно превращающиеся гормоны. Более сильным биологическим действием обладает эстрадиол. Циркулирующие эстрогены у овулирующих женщин имеют два источника своего происхождения — приблизительно 60% эстрадиола синтезируется в яичниках, а оставшееся количество, в основном представленное эстроном, синтезируется главным образом из андростендиона, в частности жировой тканью. Продукция эстрогенов после менопаузы связана именно с последним механизмом. ЛГ контролирует начальные стадии стероидогенеза, тогда как ФСГ стимулирует конечные этапы синтеза эстрогенов — ароматизацию. Эстрогены ответственны за развитие вторичных половых признаков, стимуляцию роста фолликулов, развитие эндометрия. Основным эстрогеном, определяемым в моче, является эстриол, образующийся при метаболизме эстрадиола и эстрона.

Прогестерон. Прогестерон в основном вырабатывается желтым телом. Этот гормон индуцирует секреторную активность и изменения в эндометрии, подготавливающие матку к имплантации. Беременность поддерживает секрецию прогестерона, ингибирующего овуляцию и приводящего к дальнейшему развитию молочных желез. К другим эффектам прогестерона относится повышение температуры тела.

Пептидные гормоны. Кроме продуцируемых стероидных гормонов яичники также синтезируют два пептидных гормона: **релаксин** и **ингибин**. Релаксин секретируется при беременности и ускоряет из-

гнание плода, ослабляя связки симфиза лобка и размягчая шейку матки. Также как у мужчин, ингибин угнетает секрецию ФСГ.

Андрогены. Яичники секретируют определенное количество андрогенов, в том числе андростендион, тестостерон и дегидроэпиандростерон.

Менструальный цикл

Нормальный гормональный контроль менструального цикла показан на рисунке 124. Течение овариально-менструального цикла зависит от взаимодействия гормонов, секретируемых гипоталамусом, гипофизом и яичниками. Гипофизарные гонадотропины высвобождаются пульсационным образом под влиянием гонадолиберина. В начале цикла ФСГ секретируется и инициирует фолликулярный рост. В середине цикла большая волна ЛГ вызывает овуляцию. Разорвавшийся фолликул превращается в желтое тело, секретирующее прогестерон и эстрадиол, мишенью для которых являются эндометрий, подготавливаемый гормонами к имплантации.

Таким образом, во время менструального цикла в широких пределах варьируют уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона. В середине цикла, кроме того, могут определяться пики пролактина, ГСПГ и тестостерона.

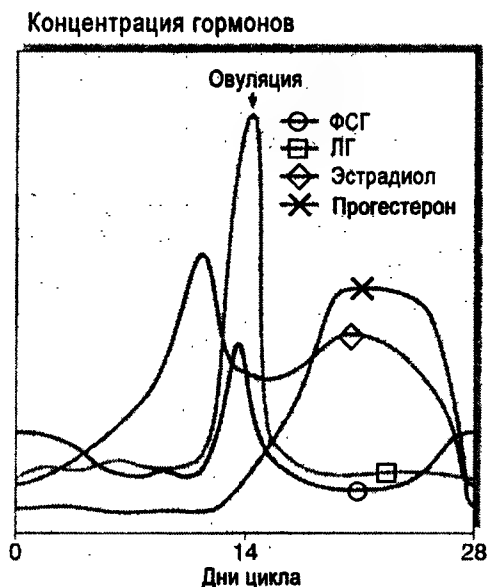


Рис. 124. Концентрации гормонов в плазме во время овариально-менструального цикла

Оценка половой функции у женщин

Оценка овариальной функции включает внимательное ознакомление с историей болезни и клиническое обследование. Лабораторные исследования необходимы во многих случаях для подтверждения клинического диагноза или мониторинга гормонотерапии.

Гонадотропины сыворотки

В норме в сыворотке определяются очень вариабельные уровни, вызванные пульсаторным характером секреции гонадотропинов. Уровни ЛГ составляют 2—12 Ед/л, а ФСГ — 1—10 Ед/л у женщин с нормальным менструальным циклом, хотя эти уровни могут повышаться в 2—3 раза в период, близкий к овуляции. Определение уровней гонадотропинов в сыворотке применяется для оценки аменореи. Увеличенные уровни наблюдаются при первичной половой недостаточности (физиологической или патологической). Уровни низки или неопределимы при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях. Повышение соотношения ЛГ:ФСГ наблюдается при синдроме овариального поликистоза.

Эстрогены

Секреция эстрогенов носит циклический характер — референтные уровни 17 β -эстрадиола составляют 70—370 пмоль/л во время фолликулярной фазы, 280—1720 пмоль/л при овуляторном пике (обычно 11—15-й дни менструального цикла) и 90—870 пмоль/л во время лютеиновой фазы. Определение 17 β -эстрадиола менее информативно при оценке аменореи, чем исследование уровней гонадотропинов. Определение уровней 17 β -эстрадиола используется для мониторинга лечения ановуляторных женщин и мониторинга состояния женщин, подлежащих экстракорпоральному оплодотворению.

Прогестерон

Предовуляционные уровни прогестерона в сыворотке составляют < 5 нмоль/л и возрастают до уровней > 20 нмоль/л после овуляции. Определение концентрации прогестерона используется для визуализации овуляции, хотя этот процесс может идентифицироваться более простым способом — измерением температуры тела. Прогестерон является термогенным фактором, поэтому повышение температуры во время лютеиновой фазы свидетельствует о произошедшей овуляции.

Андрогены

Гирсутизм и вирилизация вызываются избыточной секрецией андрогенов, вызванной увеличенной продукцией тестостерона корой надпочечников, яичниками или усиленной периферической продукцией из андростендиона.

Определение у женщин повышенного уровня тестостерона требует дальнейших исследований. Сниженный уровень ГСПГ свидетель-

ствует о повышении уровня андрогенов, так как синтез этого белка в печени угнетается тестостероном. Нельзя сразу определить, что является источником тестостерона — яичники или кора надпочечников. Источник тестостерона может быть четко установлен измерением концентрации других андрогенов — андростендиона и ДГА-сульфата («андрогеновый экран»)(рис. 125).

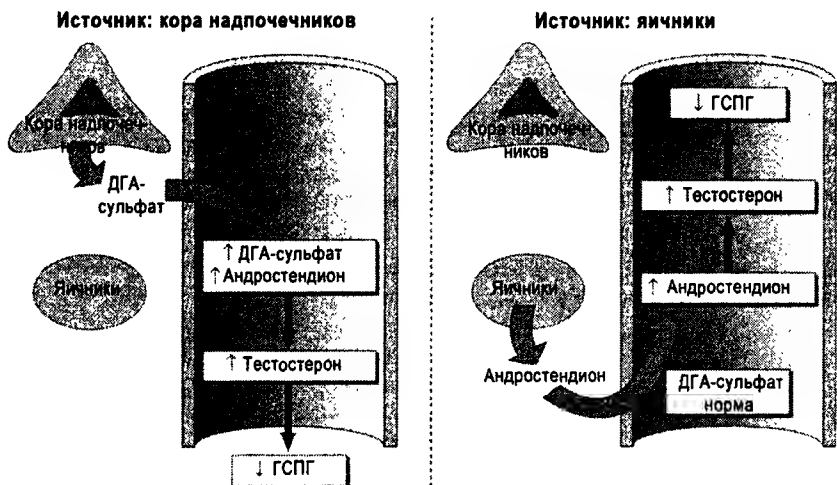


Рис. 125. Исследование повышенного уровня тестостерона у женщин

Повышение концентрации ДГА-сульфата подтверждает, что источником гиперпродукции андрогенов является кора надпочечников или аденоидная опухоль. Если источником является яичник, возрастает концентрация андростендиона.

Нарушения половой функции у женщин

Раннее половое созревание

Истинное преждевременное половое созревание характеризуется ранним развитием вторичных половых признаков и появлением овуляторно-менструальных циклов, тогда как при раннем псевдосозревании менструальные циклы не наблюдаются. Большинство случаев раннего созревания являются идиопатическими и только 10% случаев вызывается церебральными нарушениями, включающими опухоли и инфекционные поражения. Кисты и опухоли яичников — наиболее частые причины преждевременного псевдосозревания.

Аменорея

Аменорея определяется как «первичная», если менструации никогда не происходили, и обозначается как «вторичная» при прекращении менструаций.

Условия, приводящие ко вторичной аменорее, могут также вызывать олигоменорею, характеризующуюся скудными и нерегулярными менструациями. Некоторые нарушения могут приводить как к первичной, так и ко вторичной аменорее.

Основные причины аменореи приведены в таблице 52.

Таблица 52

Причины аменореи

Аменорея при отсутствии вторичных половых признаков

- Половой агенезис
- Синдром Тернера
- Врожденная адреналовая гиперплазия
- Гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Кальмана)
- Нарушения ЦНС (например краниофарингиома)

Аменорея при нормальных вторичных половых признаках

- Анатомические аномалии
- Первичные половые нарушения
 - Тестикулярная феминизация
 - Преждевременная недостаточность яичников
 - Поликистозный овариальный синдром
 - Опухоли яичников
- Гипоталамо-гипофизарные нарушения
 - Стресс
 - Неврогенная анорексия
 - Экстремальные физические нагрузки
 - Системные заболевания

Аменорея при отсутствии вторичных половых признаков

Менструации у 95% девушек в европейских странах начинаются с 15-летнего возраста, тогда как развитие молочных желез начинается несколькими годами ранее. Причины аменореи при отсутствии вторичных половых признаков включают овариальные и гипоталамо-гипофизарные нарушения. В отсутствие развития гонад (половой агенезис) для пациентов характерен женский фенотип. Для синдрома Тернера (45 XO) кроме утраты полового созревания характерны такие фенотипические признаки, как короткое туловище, втянутая шея, деформированная грудная клетка.

Овариальная недостаточность также развивается при врожденной адреналовой гиперплазии, так как некоторые ферменты, дефицитные при этом состоянии, необходимы для синтеза половых стероидов.

Утрата способности продуцировать гонадолиберин (синдром Кальмана) и нарушения ЦНС, такие как краниофарингиома, отно-

сятся к гипоталамо-гипофизарным причинам аменореи с половым недоразвитием.

Аменорея при нормальном развитии вторичных половых признаков

Беременность всегда должна рассматриваться как возможная причина аменореи у женщин с нормальным половым развитием. Если у пациентов выявлены анатомические аномалии репродуктивного тракта необходимо установить возможные первичные нарушения гонад или гипоталамо-гипофизарные нарушения.

Анатомические аномалии. Анатомические дефекты, вызывающие аменорею, включают слияние половых губ вследствие, например, инфекционного процесса или врожденные аномалии, такие, как неперфорированная девственная плева, поперечная вагинальная перегородка и отсутствие Мюллеровых структур. Кроме врожденных аномалий стеноз шейки матки может быть следствием хирургического вмешательства, а эндометрий может нарушаться интенсивным курением.

Первичные нарушения гонад. Пациенты с тестикулярной феминизацией характеризуются женским фенотипом (кариотип 46XY), отсутствием матки.

Преждевременная недостаточность яичников наблюдается у женщин в возрасте до 40 лет и связана с различными причинами, включающими инфекционные заболевания, радиационные поражения, химиотерапию и аутоиммунные заболевания яичников. Аутоиммунные заболевания яичников могут быть изолированным состоянием или встречаться в комплексе с другими аутоиммунными заболеваниями, такими, как гипотиреозидизм или системная красная волчанка.

Аменорея и олигоменорея являются симптомами поликистоза яичников, при котором часто наблюдаются ожирение и гирсутизм. Поликистоз сопровождается избытком продукции андрогенов корой надпочечников и яичниками, что приводит к увеличению периферического синтеза эстрогенов в жировой ткани. Такая ситуация вызывает позитивное обратнорегуляторное влияние на секрецию ЛГ и отрицательное влияние на секрецию ФСГ, что проявляется увеличением соотношения ЛГ:ФСГ.

Часто причиной аменореи и олигоменореи являются эстроген-продуцирующие опухоли яичников.

Гипоталамо-гипофизарные нарушения. К развитию аменореи, связанной с нарушением секреции гонадолиберина, может приводить стресс. Аменорея также наблюдается при неврогенной анорексии, сопровождающейся снижением уровней гонадотропинов.

Экстремальные физические нагрузки, системные заболевания (почечная недостаточность, хронические заболевания печени и маль-

абсорбция), эндокринные нарушения (гипо- и гипертиреозидизм) могут приводить к снижению секреции гонадотропина. Гипофизарный некроз или опухоли способны разрушать гонадотропин-продуцирующие клетки, тогда как гиперпролактинемия ингибирует нормальную пульсаторную секрецию гонадолиберина.

Исследования при аменорее

Анамнез болезни и физикальные обследования подтверждают диагноз таких состояний, как синдром Тернера, тестикулярная феминизация или врожденные анатомические нарушения.

При гирсутизме необходима оценка и поиск причин этого состояния (см. ниже).

Перед проведением развернутых исследований необходимо подтвердить или исключить наличие беременности.

Также должно устанавливаться наличие хромосомных аномалий, системных заболеваний и экстрагонадных эндокринных нарушений.

Определение уровней гонадотропинов в крови позволяет дифференцировать первичную недостаточность гонад (высокие уровни) от гипоталамо-гипофизарных нарушений (низкие уровни гонадотропинов). Уровни ФСГ высоки при первичной овариальной недостаточности, тогда как уровни ЛГ в большей степени повышаются при поликистозе яичников. При установлении низких уровней гонадотропинов рекомендуется определить концентрацию пролактина в крови. Гиперпролактинемия может быть основанием для применения визуализационных методов исследования структур головного мозга на предмет обнаружения опухолевых процессов в гипоталамо-гипофизарной области.

Гирсутизм и вирилизация

Гирсутизм представляет собой избыточное оволосение тела по мужскому типу. В большинстве случаев это состояние имеет генетическую природу и доброкачественную форму течения. Эти случаи часто определяются как идиопатические. Наиболее распространенной патологической причиной гирсутизма является поликистозное поражение яичников. При установлении причин гирсутизма у женщин прежде всего необходимо исключить наличие серьезных заболеваний. Диагностическая карта исследования гирсутизма представлена на рисунке 126.

Вирилизация является признаком серьезного заболевания. У вирилизированных пациентов значительно повышена концентрация тестостерона; у них имеют место симптомы избыточного действия андрогенов: увеличение клитора, рост волос по мужскому типу, огрубление голоса и атрофия груди. Чаще всего причиной состояния являются опухоли яичников или надпочечников.

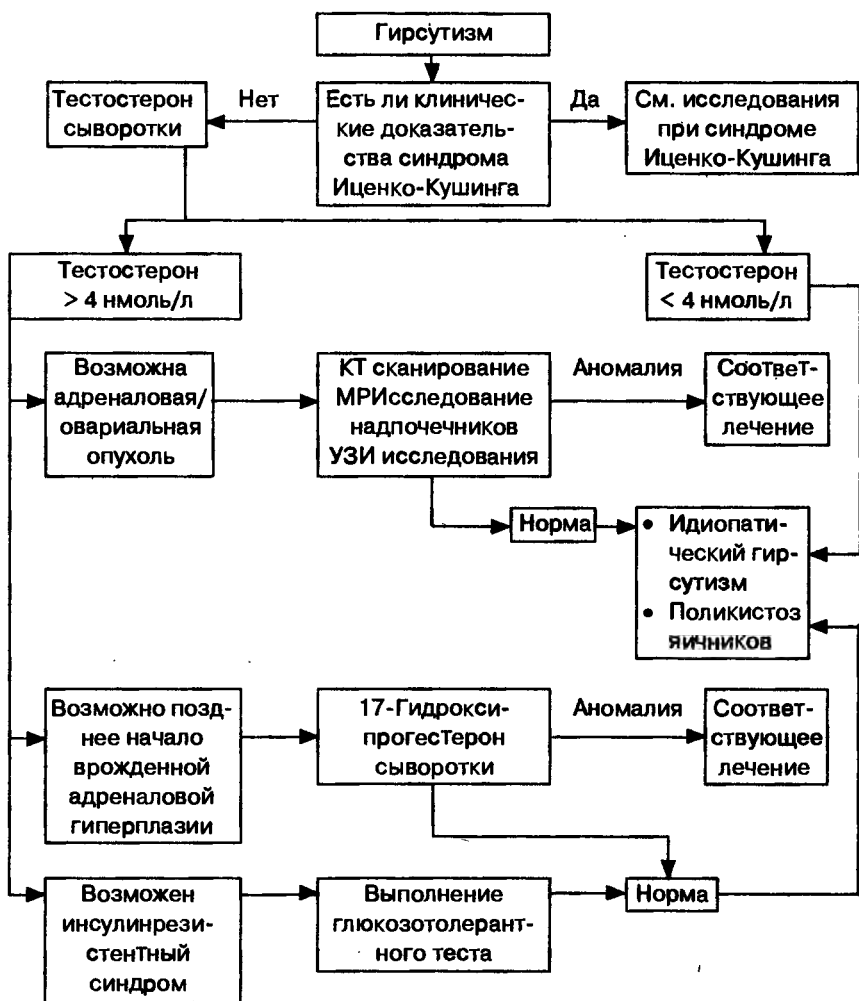


Рис. 126. Диагностическая карта исследования гирсутизма

Субфертильность

Под субфертильностью понимается неспособность пары зачать ребенка спустя год регулярной непродохраняемой половой жизни.

В этих случаях должна быть собрана полная история болезни, включающая сведения о предшествующих беременностях, пользовании контрацептивами, о серьезных заболеваниях, химио- или радиотерапии в прошлом, о врожденных аномалиях, курении, применении лекарств, за-

болеваниях, передающихся половым путем и частоте половых сношений. Физикальное исследование должно быть направлено на выявление симптомов гипоталамо-гипофизарных или тиреоидных нарушений, диагностику синдрома Иценко-Кушинга, галактореи или гирсутизма.

У мужчин проводится анализ семени, включающий определение объема, плотности спермы, подвижности и наличия аномальных сперматозоидов.

У субфертильных женщин эндокринные нарушения обнаруживаются в одной трети случаев. Гормональная дисфункция очень редко является причиной мужской субфертильности. У некоторых пар причина субфертильности не идентифицируется.

Эндокринологические исследования у субфертильных женщин

Исследования у субфертильных женщин зависят от фазы менструального цикла. Если менструальный цикл регулярен, прогестерон в сыворотке необходимо определять в середине лютеиновой фазы (21-й день). Высокий уровень прогестерона (>30 нмоль/л) свидетельствует о произошедшей овуляции и отсутствии необходимости в дальнейших эндокринологических исследованиях. Задача состоит в поиске других причин субфертильности. Низкий уровень прогестерона (<10 нмоль/л) свидетельствует о том, что овуляция не произошла.

У женщин с нерегулярным менструальным циклом или отсутствием менструаций (олигоменорея или аменорея), а также у неовулирующих пациенток, гормональные исследования имеют важное диагностическое значение. Протокол исследования субфертильных женщин представлен на рисунке 127. Измерение уровней эстрадиола и гонадотропинов могут помочь в идентификации первичной овариальной недостаточности или поликистоза яичников. В программу эндокринологических исследований может быть включено определение пролактина и андрогенов.

Эндокринные причины субфертильности у женщин включают:

- **Первичную овариальную недостаточность.** Она подтверждается повышенными уровнями гонадотропинов и низкой концентрацией эстрадиола (постменопаузная картина). Гормональная заместительная терапия восстанавливает либидо и предотвращает остеопороз, но не восстанавливает фертильность.
- **Гиперпролактинемия.**
- **Поликистоз яичников.** Подтверждается повышенным уровнем ЛГ и нормальным уровнем ФСГ. Определение эстрадиола зачастую бесполезно. Гирсутизм — симптом этого состояния — связан с повышенным уровнем тестостерона и субнормальной концентрацией протеина, связывающего половые гормоны.
- **Синдром Иценко-Кушинга.**

Гипогонадотропный гипогонадизм. Редко субнормальные концентрации гонадотропина и эстрадиола подтверждают наличие гипоталамо-гипофизарного нарушения, связанного с гипофизарной опухолью. Механизмы, ответственные за аменорею или олигоменорею у женщин с нормальным уровнем гонадотропина и эстрадиола, остаются невыясненными.

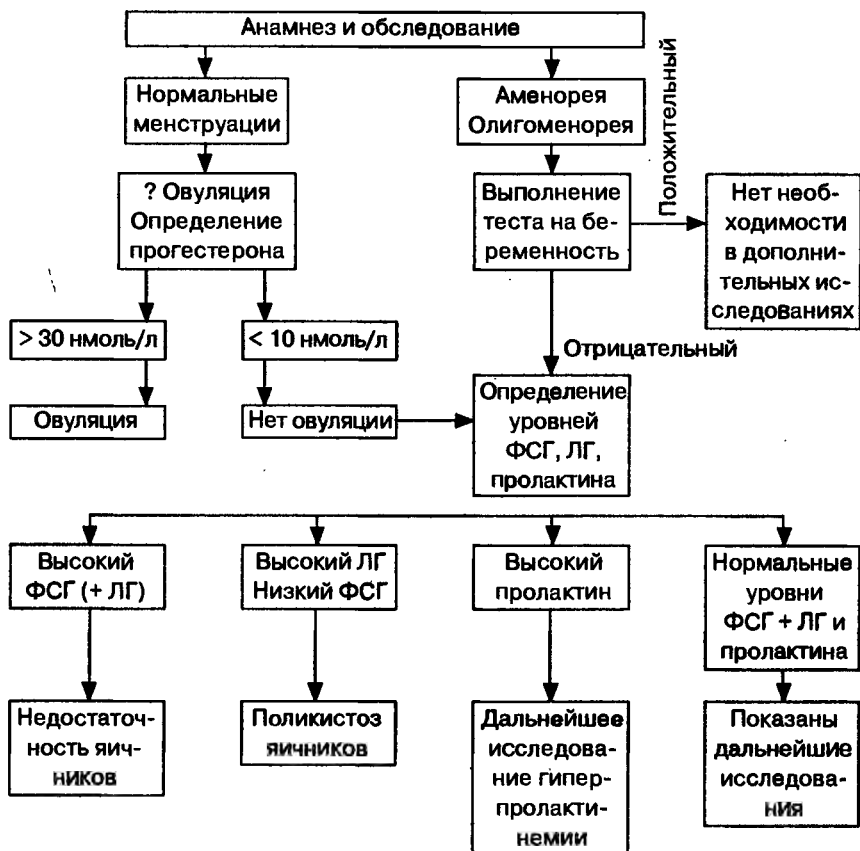


Рис. 127. Диагностика субфертильности у женщин

Эндокринологические исследования у субфертильных мужчин

У мужчин с нормальным уровнем половых гормонов и нормальным анализом спермы проводить эндокринологические исследования нет необходимости. У гипогонадных мужчин уровни тестостерона

на и гонадотропинов должны определяться в первую очередь (рис. 128). Причины субфертильности у мужчин включают:

- **Первичную тестикулярную недостаточность.** При поражении интерстициальных клеток и канальцев уровня ФСГ и ЛГ повышаются, а тестостерона снижаются. Когда страдает только тубулярная функция, избирательно повышается уровень ФСГ, а уровни андрогенов могут быть в пределах нормы.
- **Гипоталамо-гипофизарные заболевания.** Сниженный уровень тестостерона при низком или нормальном уровне гонадотропина подтверждает гипонадотропный гипогонадизм.
- **Гиперпролактинемия.** Является редкой причиной бесплодия у мужчин.

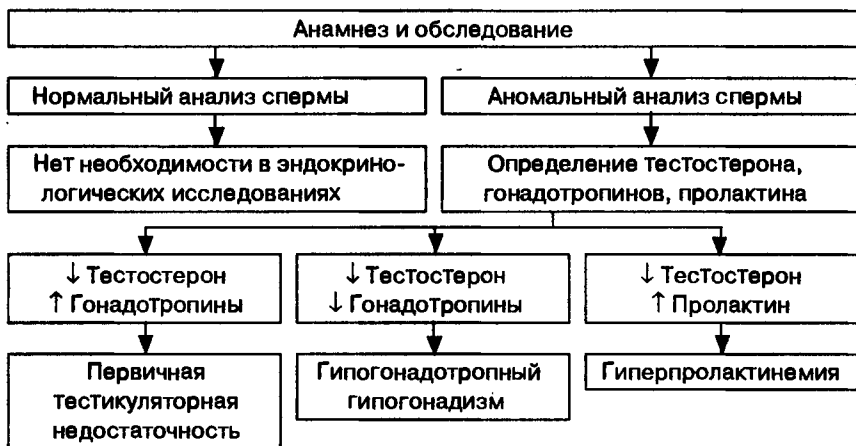


Рис. 128. Диагностика субфертильности у мужчин

Субфертильность

- Эндокринные проблемы — частая причина субфертильности у женщин и редко у мужчин.
- Повышенный уровень сывороточного прогестерона в пробах, взятых на 21-й день менструального цикла, свидетельствует о произошедшей овуляции.
- У мужчин и женщин концентрация сывороточного ФСГ, превышающая 25 Ед/л, свидетельствует о первичной половой недостаточности.
- Гиперпролактинемия — частая причина женского бесплодия.

Глава 9.

ПИТАНИЕ: ОЦЕНКА, НАРУШЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ

Процесс питания связан с обеспечением организма нутриентами, обладающими энергетическими, пластическими и регуляторными функциями. К нутриентам относятся белки, жиры, углеводы. Особую роль в обеспечении нормального функционирования организма играют поступающие с пищей витамины и биогенные элементы.

Нарушения питания могут приводить к различным патологическим состояниям. В свою очередь патологические состояния, последствия хирургических вмешательств могут приводить к нарушениям питания.

Нарушения питания у людей представляют серьезную проблему во многих странах. В развивающихся странах эта проблема связана в основном с бедностью и алкоголизмом. Нарушения питания также характерны для многих пациентов, находящихся на лечении в клиниках. Показано, что у таких пациентов может иметь место не только белково-калорийный дефицит, но и дефицит витаминов и минеральных веществ. Особенно часто нарушения питания развиваются после серьезных оперативных вмешательств или при хронических заболеваниях.

Под нарушенным питанием непрофессионалы обычно понимают голодание, но этот термин имеет более широкое значение, подразумевающее как недостаточность какого-либо нутриента в пище, так и избыток поступления пищевых веществ. Патогенез нарушений питания показан на рисунке 129.

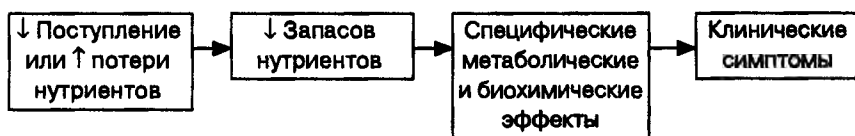


Рис. 129. Патогенез нарушений питания

НУТРИЕНТЫ

Углеводы

Углеводы обеспечивают большую часть энергетических поступлений с пищей у человека; их доля в калораже пищи варьирует от 40% в развитых странах до 85% в бедных странах. Ни одно из этих экстремальных значений не является оптимальным.

Последними научными данными показано, что углеводами должно обеспечиваться 55—60% энергетических поступлений. Пищевые углеводы можно разделить на два вида: усваиваемые, которые перевариваются и всасываются в тонком кишечнике, и неусваиваемые (пищевые волокна), метаболизируемые бактериальной флорой в толстом кишечнике. Усваиваемые углеводы приведены в таблице 53.

Таблица 53

Усваиваемые углеводы

Углеводы	Источник	Составляющие моносахариды	Среднесуточное поступление (г)
Полисахариды			
Крахмал	Мучные изделия, корнеплоды	Глюкоза	250
Гликоген	Мясо	Глюкоза	Незначительное
Дисахариды			
Сахароза	Сахар	Глюкоза, фруктоза	100
Лактоза	Молоко	Глюкоза, галактоза	15
Моносахариды			
Глюкоза	Мед, фрукты		5
Фруктоза	Фрукты		5

Липиды

Липиды являются концентрированным источником энергии и обеспечивают вкусовые качества пищи. Суточная потребность в липидах составляет около 100 г. Основные пищевые жиры представлены триацилглицеринами. С пищей должны поступать жиры животного и растительного происхождения. Эссенциальными для человека являются полиненасыщенные жирные кислоты.

Белки

Белки составляют 10—15% общей калорийности сбалансированного питания. Ежедневное поступление белка составляет 70—100 г. Существенное значение имеют качественный и количественный состав белков пищи, так как человек неспособен синтезировать некоторые аминокислоты, являющиеся поэтому эссенциальными пищевыми компонентами. Необходимо учитывать, что некоторые животные и особенно растительные белки могут быть дефицитными по ряду эссенциальных аминокислот.

Витамины

Витамины — это органические вещества, не синтезируемые в организме в количествах, достаточных для покрытия его потребнос-

тей, и поступающие с пищей в небольших количествах. Витамины делятся на две основные группы: жиро- и водорастворимые. Основные витамины с указанием их источников, характеристикой дисвитаминозов представлены в таблице 54.

Таблица 54

Витамины

Витамин	Источник	Гиповитаминоз
Водорастворимые витамины		
Тиамин (В ₁)	Злаковые, орехи, бобовые	Бери-бери
Рибофлавин (В ₂)	Печень, молочные продукты, зеленые овощи	Слабые клинические проявления
Ниацин (В ₃ , РР)	Мясо, рыба, злаковые, бобовые, эндогенный синтез	Пеллагра
Пиридоксин (В ₆)	Злаковые, овощи, фрукты, печень	Дерматит/анемия
Биотин	Печень, бобовые, яйца, микрофлора кишечника	
Фолиевая кислота (В ₉)	Печень, шпинат, квашеная капуста	Мегалобластическая анемия
Витамин В ₁₂ (цианкобаламин)	Печень, яичный желток, молоко	Пернициозная анемия
Витамин С (аскорбиновая кислота)	Фрукты, зеленые овощи	Цинга
Жирорастворимые витамины		
Витамин А	Молочные продукты, печень, рыбий жир	Нарушение зрения, гиперкератоз
Витамин D	Эндогенный синтез, печень, молочные продукты	Остеомалация / рахит
Витамин Е	Растительное масло	Анемия / нейропатия
Витамин К	Листовые овощи	Нарушение свертывания крови

Данные о среднесуточных потребностях в витаминах для взрослых представлены на рисунке 130.

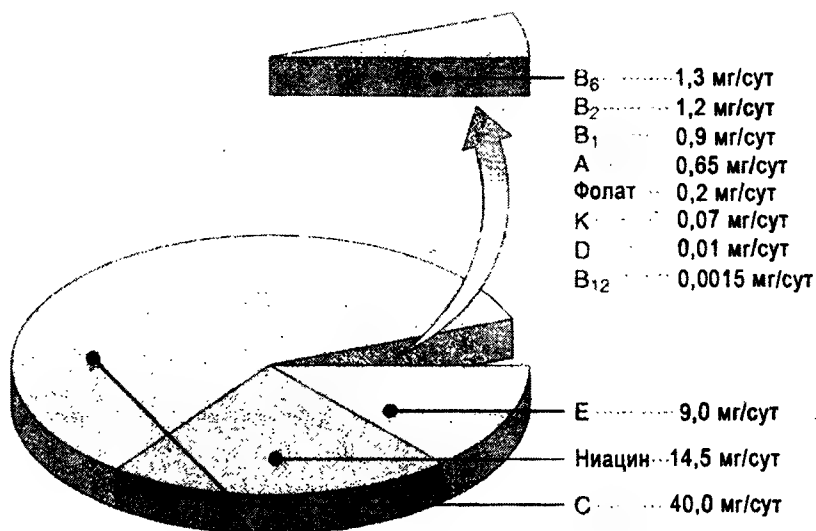


Рис. 130. Среднесуточная потребность в витаминах для взрослых

Водорастворимые витамины

Тиамин (витамин В₁). Важнейшими пищевыми источниками тиамина являются зерновые продукты и растения. После всасывания тиамин фосфорилируется в мозге и печени и служит кофактором ферментов окислительного декарбоксилирования α -кетокислот (например пирувата, α -кетоглутарата) и транскетолазной реакции гексозомонофосфатного шунта. Тиамин в больших количествах определяется в тканях, характеризующихся интенсивным углеводным обменом, таких, как скелетная и сердечная мускулатура, печень, почки и головной мозг. Дефицит витамина наблюдается у хронических алкоголиков, для которых характерно недостаточное питание, нарушения всасывания и запасания нутриентов, а отсюда и увеличенные потери тиаминпирофосфата. Увеличенные потери витамина происходят и при диализе.

В развивающихся странах, где высоко потребление продуктов (например полированного риса), содержащих тиаминазы, также наблюдаются витаминдефицитные состояния.

Различают два основных клинических проявления гиповитаминоза: «влажную» форму бери-бери и неврологическую форму. «Влажная» форма бери-бери в основном затрагивает сердечно-сосудистую систему, хотя неврологические проявления также могут иметь место. При «влажной» форме наблюдаются периферическая вазодилатация, сердечная недостаточность и задержка натрия, что приводит к

высокой степени сердечно-сосудистой недостаточности и периферическим отекам. Важным патогенетическим фактором при этом является дефицит поступления витамина с пищей. У пациентов, страдающих алкоголизмом, в патологический процесс при тиаминоме дефиците часто вовлекается нервная система. У таких пациентов гиповитаминоз проявляется развитием периферической нейропатии, психоза (Корсаковский синдром) или энцефалопатии (энцефалопатия Вернике). У страдающих алкоголизмом пациентов может также наблюдаться тиамин-зависимая кардиомиопатия.

Экскреция тиамина с мочой — малоинформативный диагностический показатель гиповитаминоза, так как уровень его резко снижается при накоплении витамина в тканях. Наиболее приемлемым методом диагностики дефицитных состояний является определение активности тиамин-зависимого фермента — *транскетолазы эритроцитов*.

Рибофлавин (витамин В₂). Рибофлавин входит в состав флавиномононуклеотида и флавинадениндинуклеотида — коферментов, необходимых для энергетического метаболизма и клеточного дыхания. Рибофлавин широко представлен в пищевых продуктах: мясе, яйцах, молоке и зерновых культурах. Поэтому витаминдефицитное состояние развивается достаточно редко, хотя оно возможно у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, у которых недостаточным может быть поступление и других витаминов и нутриентов. Клинические симптомы дефицита включают глоссит, ангулярный стоматит, себорейный дерматит и анемию. Гиповитаминоз диагностируется определением активности *глутатионредуктазы в эритроцитах* в присутствии и в отсутствие ФАД-кофактора фермента.

Никотиновая кислота (ниацин, РР, В₃) — обязательный компонент коферментов, необходимых для многих окислительно-восстановительных реакций — никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Определенное количество ниацина продуцируется эндогенно из триптофана, хотя эта продукция недостаточна для покрытия всех потребностей.

Недостаточное поступление витамина приводит к развитию пеллагры, эндемичной для стран с высоким потреблением кукурузы или проса, но редким в тех странах, где пища богата другими злаками. Пеллагра может развиваться как вторичное состояние при двух нарушениях метаболизма: триптофана — карциноидном синдроме и болезни Хартнупа. При карциноидном синдроме большие количества триптофана метаболизируются в серотонин, тогда как при болезни Хартнупа нарушается всасывание ряда аминокислот, в том числе триптофана. Клиническими симптомами пеллагры являются потеря веса, анемия, фотосенситивный дерматит, деменция и диарея.

Дефицит ниацина может диагностироваться *измерением экскреции с мочой никотиновой кислоты или ее метаболита N'-метилникотинамида*. При болезни Хартнупа и карциноидном синдроме определяются низкие уровни триптофана в плазме.

Пиридоксин (витамин В₆). Пиридоксинфосфат и его дериваты образуют коферменты, участвующие в метаболизме аминокислот, в частности в реакциях трансаминирования и декарбоксилирования. Они также необходимы для синтеза предшественника гема — α -аминолевулиновой кислоты.

Изолированный пищевой дефицит предельно редок у взрослых, так как многие пищевые продукты содержат пиридоксин.

При лечении туберкулеза применяется препарат изониазид, влияющий на витаминный статус. Изониазид соединяется с пиридоксином, вызывая его дефицит, приводящий к периферической нейропатии.

Дефицитное состояние может диагностироваться определением активности трансаминаз, обычно *аспартаттрансаминазы*, в гемолизате эритроцитов в присутствии и в отсутствие кофактора пиридоксальфосфата.

Биотин. Биотин является простетической группой карбоксилазных ферментов. К последним относятся пируваткарбоксилаза, участвующая в глюконеогенезе, и ацетил-КоА-карбоксилаза — ключевой фермент синтеза жирных кислот. Биотин синтезируется бактериями кишечника и определяется в белке яиц, где находится в связанном с белком авидином состоянии. Термическая обработка высвобождает связанный биотин, но при употреблении сырых яиц авидин связывает свободный биотин, в результате чего может развиваться витаминодефицитное состояние. Гиповитаминоз также может развиваться при тотальном парентеральном питании, что может приводить к дерматиту, анорексии, тошноте и депрессии.

Фолиевая кислота (В₉). Фолиевая кислота образует функциональную группу кофермента, участвующего в переносе одноуглеродных групп от доноров, таких как метионин, на промежуточные метаболиты, необходимые для синтеза макромолекул, например нуклеиновых кислот. Фолат содержится во многих фруктах и овощах, хотя продолжительное нагревание и консервирование могут приводить к разрушению витамина.

Фолат в пище находится в основном в конъюгированной форме. Свободная фолиевая кислота высвобождается при переваривании, и эта форма всасывается в верхних отделах тонкого кишечника.

Гиповитаминоз может развиваться по нескольким причинам:

- **Недостаточное поступление**, например, у злоупотребляющих алкоголем лиц, у стариков.
- **Увеличенные потребности.** Потребности в фолате увеличиваются во время беременности, а также при состояниях, характеризующихся повышенным клеточным обменом, усиленным метаболизмом нуклеиновых кислот, например, при лейкомиях и гемолитической анемии.
- **Мальабсорбция**, в частности в результате состояний, нарушающих функцию слизистой верхних отделов тонкого кишечника (например целиакия, тропическая спру).

- **Прием лекарственных веществ, влияющих на метаболизм фолиевой кислоты.** К ним относятся антиконвульсанты (фенитоин и примидон), нарушающие всасывание фолата, цитотоксические препараты, являющиеся антагонистами фолата (например метотрексат).

Основным следствием дефицита фолата является мегалобластическая анемия, характеризующаяся увеличением объема эритроцитов. Это состояние также вызывается дефицитом витамина B_{12} , препаратами, ингибирующими синтез ДНК, в частности цитотоксическими препаратами (например азатиоприном), антивирусными препаратами, в частности азидотимидином.

Показано, что адекватное обеспечение организма беременной женщины витамином снижает частоту дефектов нервной трубки у плода.

Дефицит фолиевой кислоты диагностируется определением ее уровней в сыворотке или эритроцитах. Уровни фолиевой кислоты в сыворотке подвержены кратковременным колебаниям в ответ на прием пищи; концентрации витамина в эритроцитах отражают тканевые запасы более точно.

Цианкобаламин (витамин B_{12}). Витамин B_{12} представляет собой сложную молекулу, в которой кобальт находится внутри порфириноподобного кольца, соединенного с нуклеотидом и белком. Витамин не синтезируется в организме человека, и основным источником его поступления являются продукты животного происхождения, в частности мясо и молочные продукты. Витамин B_{12} высвобождается во время переваривания и связывается со внутренним фактором — белком, секретируемым париетальными клетками желудка (рис. 131).

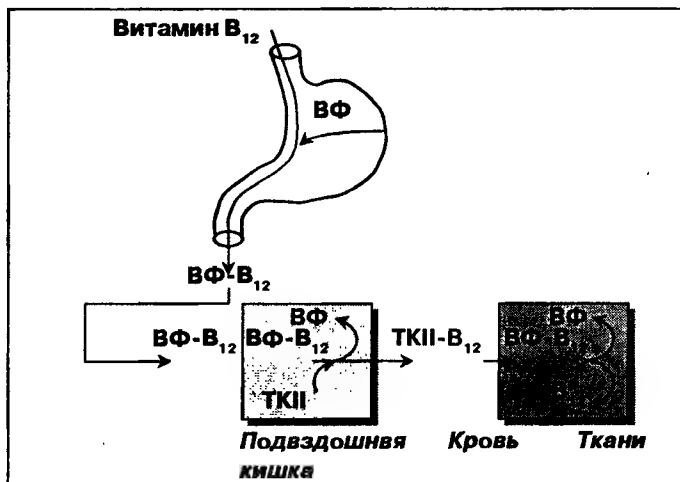


Рис. 131. Всасывание и метаболизм витамина B_{12}
(ВФ — внутренний фактор Кастля, ТКII — транскобаламин)

Этот комплекс устойчив к дальнейшему перевариванию, пока не достигает терминальных отделов подвздошной кишки, где связывается рецепторами слизистой. Комплекс интернализуется в клетки кишечника, и внутренний фактор разрушается, высвобождая витамин В₁₂, который затем переносится транспортным белком транскобаламином II. В таком виде витамин высвобождается в сосудистое русло и захватывается печенью и другими тканями.

Витамин В₁₂ — необходимый кофактор для превращения гомоцистеина в метионин. При нарушении этого процесса страдает метаболизм фолиевой кислоты, нарушается синтез ДНК: поэтому дефицит витамина В₁₂ вызывает мегалобластическую анемию. Метионин также необходим для синтеза фосфолипидов и белка, участвующего в продукции миелина. Поэтому дефицит витамина В₁₂ может вызывать неврологические проявления как результат демиелинизации, не связанной с метаболизмом фолата. Для гиповитаминоза В₁₂ характерно поражение задних и латеральных столбов спинного мозга (подострая комбинированная дегенерация мозга), тем не менее периферические нервы и головной мозг также могут вовлекаться в процесс.

Витамин В₁₂ необходим для превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, и при дефиците витамина происходит накопление метилмалониловой кислоты, которая экскретируется с мочой.

Дефицит витамина В₁₂ может развиваться в результате таких состояний:

- **Пернициозная анемия.** Развитие этого состояния связывают с аутоиммунной деструкцией желудочных париетальных клеток, что приводит к дефициту внутреннего фактора и, следовательно, мальабсорбции витамина В₁₂. При этом состоянии также наблюдается ахлоргидрия.
- **Постгастрэктомия.** Результатом оперативного вмешательства может быть удаление большого числа париетальных клеток или усиленный рост микрофлоры.
- **Аномальная кишечная флора.** Избыточный рост бактериальной флоры происходит в не дренируемых нормально областях ЖКТ. Это характерно для областей, где наблюдается стаз, в частности при стриктурах, дивертикулах или «слепых» петлях. Стаз может развиваться в результате аномальной подвижности кишечника. Это наблюдается при сахарном диабете, осложненном автономной нейропатией и склеродермой ЖКТ. Вне зависимости от причин избыточный бактериальный рост приводит к дефициту утилизации витамина В₁₂, что связано со снижением его количества, находящегося в терминальных отделах подвздошной кишки. Гиповитаминоз может также развиваться у пациентов, инфицированных *Diphyllobothrium latum*, так как витамин потребляется паразитом.

- **Заболевания кишечника.** Состояния, характеризующиеся нарушением всасывательной способности терминальных отделов подвздошной кишки, в частности последствия хирургической резекции или изменения слизистой (например при болезни Крона), могут приводить к снижению усвоения витамина B_{12} .
- **Пищевой дефицит.** Так как витамин B_{12} отсутствует в растениях, гиповитаминоз может развиваться у лиц, придерживающихся строгой вегетарианской диеты.

Дефицит витамина B_{12} диагностируется *определением уровней витамина в сыворотке и определением экскреции метилмалониевой кислоты с мочой*. Тест Шиллинга, при котором всасывание витамина B_{12} определяется до и после введения внутреннего фактора, применяется для установления патогенеза пернициозной анемии. Пациент перорально получает радиоактивный витамин B_{12} вместе с внутримышечным введением витамина для насыщения тканевых запасов. Так как радиоактивный витамин не будет связываться в тканях, по мочевой экскреции можно определить количество всосавшегося меченого витамина. Это количество снижается при пернициозной анемии, но уровень экскреции нормален при выполнении второго теста по введению витамина B_{12} вместе с внутренним фактором. Если всасывание сильно снижено и при втором тесте, то наиболее вероятен синдром слепой кишки или заболевание кишечника.

Аскорбиновая кислота (витамин С). Аскорбиновая кислота обладает антиоксидантными свойствами и необходима для синтеза коллагена. Поэтому адекватное поступление витамина С обеспечивает нормальные функции соединительной ткани и нормальное ранозаживление. Дефицит витамина приводит к нарушению в проколлагене процессов гидроксирования пролина и лизина, необходимых для формирования нормальной третичной структуры коллагена. Полагают, что витамин С может играть важную роль и в реакциях гидроксирования при синтезе кортикостероидов, так как витамин в больших количествах обнаруживается в надпочечниках. Все животные, за исключением приматов и морских свинок, могут синтезировать аскорбиновую кислоту из глюкозы. Человек зависим от адекватного поступления витамина с пищей. Дефицитное состояние может проявляться во время двух критических периодов.

Первый может наблюдаться у детей в возрасте 6—12 месяцев, получающих переработанное молоко без достаточного содержания аскорбиновой кислоты. Второй период характерен для стариков, особенно одиноких, пищевой рацион которых также может быть дефицитным по содержанию витамина С.

Клинические проявления гипо- и авитаминоза у взрослых включают кожные папулы, петехии, пурпuru, мышечные геморрагии, слабое заживление ран, болезни десен и анемию.

Одним из симптомов дефицитного состояния может быть остеопороз, так как витамин С необходим для синтеза коллагена, входящего в состав органического матрикса костей. Дети также могут страдать от внутричерепных кровоизлияний и кровоизлияний в надкостницу длинных костей.

В течение ряда лет модным был прием больших ежедневных доз аскорбиновой кислоты, так как считалось, что это снижает вероятность развития и тяжесть простудных заболеваний без каких-либо последствий для организма. Хотя прием больших количеств витамина С и может снижать тяжесть простуды, существуют, как минимум, две проблемы, связанные с этой процедурой: увеличенная экскреция оксалата, вызванная превращением части аскорбата в этот конечный продукт, и увеличение всасывания железа (аскорбат способствует нахождению железа в ферроформе в кишечнике).

Уровни аскорбиновой кислоты в плазме — малоинформативный показатель в диагностике дефицита витамина С; более информативно *определение тканевых запасов витамина*. Для этих целей иногда используется определение содержания аскорбата в лейкоцитах. Альтернативным подходом является прием пациентами витамина С и определение экскреции витамина с мочой (тест насыщения витамином С); этот показатель снижен у больных цингой, так как витаминно-дефицитные ткани захватывают витамин С.

Жирорастворимые витамины

Ретинол (витамин А). Витамин А находится во многих тканях животных, а каротиноиды, превращающиеся в витамин А при переваривании, широко представлены в растениях. После всасывания витамин А транспортируется специфическим ретинол-связывающим белком, и в больших количествах накапливается в печени. Ретинол содержит терминальную гидроксильную группу, способную окисляться в альдегидную (ретиаль) или карбоксильную группу (ретиновая кислота). Витамин необходим для осуществления зрительной функции, развития эпителия и синтеза гликопротеинов клеточных мембран. Кроме того, витамин А является гидрофобным антиоксидантом.

Дефицит витамина приводит к снижению остроты зрения в сумерках, так как ретиаль входит в состав зрительного пигмента родопсина. Гиповитаминоз также характеризуется повышенной кератинизацией кожи, блокирующей потовые железы и приводящей к фолликулярному кератозу. Конъюктива и другие эпителиальные ткани при этом подвергаются сквамозной метаплазии, рассматриваемой как предзлокачественное состояние. Размягчение роговицы (кератомалация), ее изъязвление и в результате слепота развиваются в тяжелых случаях.

Гипервитаминоз описан у арктических исследователей, которые принимали богатую витамином А пищу — печень полярного медведя

или тюленя. Симптомы острой токсичности включают головную боль, абдоминальные боли, рвоту и десквамацию эпителия кожных покровов. Облысение и трещины кожных покровов — симптомы, развивающиеся при хронической интоксикации.

С диагностическими целями витамин А может определяться в плазме, хотя его уровни в этих образцах недостоверно отражают тканевые запасы витамина. Концентрация витамина падает в плазме только при значительном снижении его содержания в тканях.

Витамин D (холекальциферол). Витамин D может синтезироваться в коже под действием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина, а также входит в состав пищевых продуктов животного происхождения. При адекватной инсоляции потребности организма в витамине D могут покрываться за счет эндогенного синтеза холекальциферола в коже. Витамин D с пищей всасывается в тонком кишечнике и транспортируется с хиломикронами в печень, где метаболизируется в 25-гидроксихолекальциферол. Это вещество транспортируется в плазме специфическим α_1 -глобулином и доставляется в почки, где происходит дальнейшее гидроксилирование в клетках проксимальных канальцев с образованием гормона 1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриол).

Кальцитриол также транспортируется в плазме витамин D-связывающим белком. Основными органами-мишенями его действия являются кишечник и кости. Физиологическая роль витамина D заключается в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

Как и другие стероидные гормоны, витамин D реализует свое действие, регулируя транскрипцию генов и, следовательно, синтез белка. В энтероцитах витамин регулирует синтез кальцийсвязывающего белка, а в костях — продукцию остеокальцина.

Дефицит витамина D приводит к рахиту у детей и остеомалации у взрослых. Избыточное поступление витамина может вызывать гиперкальциемию. Дефицит и избыток витамина D определяются *измерением концентрации холекальциферола и его метаболитов в плазме.*

Витамин Е. В природе встречается ряд токоферолов, обладающих витаминной активностью. Особенно богаты витамином Е растительные масла. Наиболее активен α -токоферол, являющийся антиоксидантом, защищающим клеточные мембраны и липопротеины от повреждений, вызываемых окислительным стрессом.

Дефицит витамина Е может быть связан с мальабсорбцией жиров, и предельным проявлением этого состояния может быть абеталипопротеинемия — редкое наследуемое нарушение, при котором энтероциты не способны синтезировать аполипопротеин В-48, в связи с чем существенно нарушается образование хиломикронов. Дети с таким нарушением теряют в весе, у них определяется стеаторея, развивается неврологическая симптоматика, связанная с дегенерацией мозжечка и задних столбов спинного мозга.

Менее тяжелый дефицит витамина Е может наблюдаться при других причинах мальабсорбции.

Интерес представляют данные о влиянии адекватного поступления витамина Е на снижение риска развития ИБС, что связано с предотвращением витамином окислительной модификации липопротеинов, делающей их более атерогенными.

Обеспеченность организма витамином Е определяют *измерением уровней витамина в плазме*.

Витамин К. Витамины группы К представляют собой нафтохиноны, встречающиеся в двух формах: одна форма широко представлена в овощах, другая синтезируется микрофлорой кишечника.

Витамин К всасывается из кишечника в составе хиломикронов и транспортируется в печень, где он и проявляет физиологическую активность, являясь кофактором ферментной системы, осуществляющей α -карбоксилирование различных белков после их синтеза. К этим белкам относятся четыре фактора свертывания: протромбин и факторы VII, IX и X. Для физиологического действия необходима посттрансляционная модификация этих белков.

Новорожденные обладают предрасположенностью к дефициту витамина К, так как ЖКТ при рождении стерилен, а грудное молоко — бедный источник витамина. У взрослых дефицитные состояния могут быть связаны с мальабсорбцией жиров и применением антибиотиков, угнетающих кишечную микрофлору.

Обеспеченность организма витамином К определяется *измерением протромбинового времени*, зависящего от активности факторов свертывания.

Вода и электролиты

Потребности в воде и основных электролитах, натрия и калии, определяются потерями их организмом. Поступление воды и электролитов должно покрывать эти потери. Количество поступающих веществ определяется в основном социальными условиями, привычками; водно-электролитный гомеостаз связан с функцией почек, удаляющих избыток поступивших веществ.

Минеральные вещества

Кальций. Организм содержит около 1 кг кальция, являющегося наиболее представительным минералом в организме. Наибольшее количество его определяется в костях, где кальций является основным компонентом. Несмотря на то, что только 1% кальция находится вне скелета, именно он участвует во многих метаболических процессах в клетках. Ежедневное поступление кальция в организм варьирует между 350 и 1200 мг; в странах Европы около половины этого количества поступает с молоком и сыром. Другими основными источниками кальция являются орехи, бобы и сырые овощи.

Магний. В организме взрослого человека содержится около 25 г магния: 80% находится в скелете, а большая часть остатка — внутри клеток, где магний необходим для обеспечения активности многих

ферментов. Магний также необходим для нейромышечного взаимодействия. Большинство продуктов содержит существенные количества магния; в среднем поступление вещества составляет около 600 мг в день, две трети из которых приходится на хлебобулочные изделия и овощи.

Микроэлементы. Организм человека содержит около 40 элементов, девять из которых составляют около 99% веса тела. Оставшиеся элементы обозначаются как микро- или «следовые» элементы, хотя многие из них необходимы для нормального функционирования организма. Микроэлементы обладают важными биологическими свойствами, несмотря на то, что многие из них токсичны при избыточном поступлении. Большинство элементов связано в организме с белками, что необходимо для их транспорта, запасаения или для функционирования в составе ферментов (табл. 55). Суточная потребность в микроэлементах представлена на рисунке 132.

Таблица 55

**Белки, связывающие эссенциальные микроэлементы
(за исключением железа)**

Элемент	Белок	Функция
Цинк	Альбумин, α_2 -макроглобулин, трансферрин Различные ферменты	Транспорт Синтез нуклеиновых кислот, белков и порфиринов, метаболизм аминокислот и углеводов
Медь	Цитохром-С-оксидаза Церулоплазмин Супероксиддисмутаза Дофамингидроксилаза	Тканевое дыхание Активность различных ферментов Антиоксидант Синтез катехоламинов
Селен	Глутатионпероксидаза	Антиоксидант
Марганец	Гликозилтрансфераза	Синтез полисахаридов и гликопротеинов
Молибден	Ксантиноксидаза	Метаболизм мочевой кислоты

Селен. Рыба и хлебобулочные изделия — богатые источники селена, ежедневное поступление которого должно составлять около 1 мкмоль. Селен — это эссенциальный компонент фермента глутатионпероксидазы, разрушающей перекиси, в частности перекись водорода, образующуюся в клетках. Действие глутатионпероксидазы комплементарно витамину Е, так как токоферол активен в клеточных мембранах, а глутатионпероксидаза — в цитоплазме клеток.

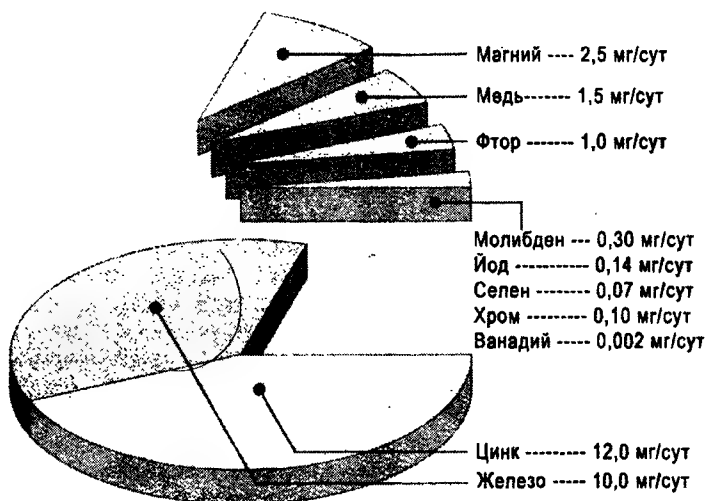


Рис. 132. Среднесуточная потребность взрослого человека в микроэлементах

Дефицитные состояния встречаются в определенных областях Китая, где содержание селена в почве очень низко. У лиц, проживающих в этих областях, определяются характерные изменения миокарда. Они включают гипертрофию миокарда и фокальный некроз, степень которых зависит от тяжести дефицита. Редко подобная кардиомиопатия развивается у пациентов, находящихся на тотальном парентеральном питании.

Железо

Железо является эссенциальным элементом, входящим в состав гема — небелкового компонента гемоглобина (рис. 133).

Гемоглобин ответственен за транспорт и передачу кислорода из легких в ткани. Дефицит железа приводит к недостаточному синтезу гема, вызывает анемию, следствием чего является тканевая гипоксия. Гем также входит в состав миоглобина мышечной ткани.

Цитохромы и многие другие внутриклеточные ферменты также содержат железо, но их активность обычно изменяется только при очень тяжелом дефиците железа.

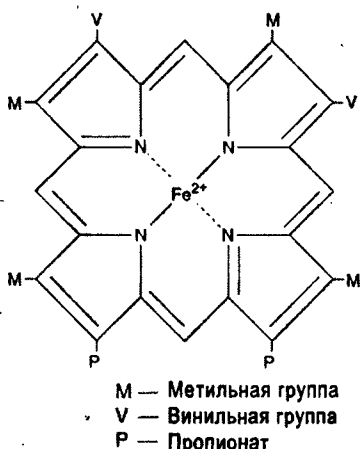


Рис. 133. Структура гема

Обмен железа

В организме содержится около 50—70 ммоль (3—4 г) железа. Три четверти этого количества представлены в виде молекулярного комплекса с гемом. Большая часть оставшегося железа хранится в виде связанных с белками комплексов — ферритина и гемосидерина. Менее одного процента от общего количества железа в организме содержится в плазме, где оно связано с железосвязывающим белком — трансферрином. Железо в организме эффективно реутилизируется. Пищевое поступление составляет около 0,35 ммоль (20 мг) в день. Факторы, регулирующие всасывание железа в кишечнике, изучены недостаточно (рис. 134).

Концентрация железа в сыворотке варьирует в зависимости от пола и возраста. У взрослых людей в норме концентрация составляет 18—45 мкмоль/л (у мужчин) и 14—32 мкмоль/л (у женщин). В обеих группах наблюдаются значительные колебания концентрации железа в сыворотке в течение суток.

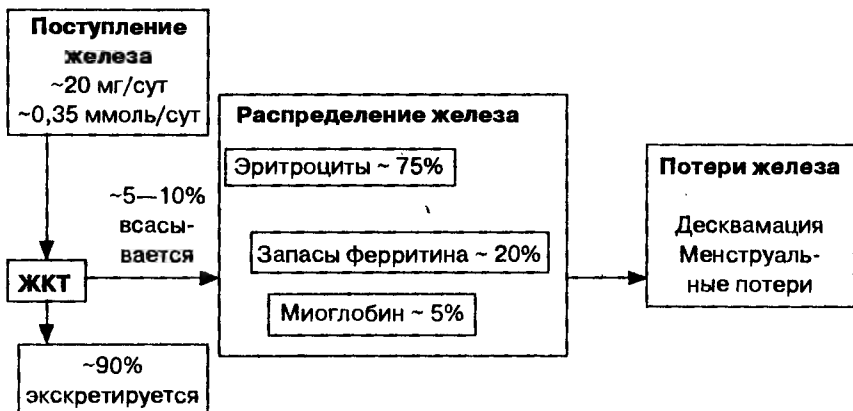


Рис. 134. Обмен железа в организме

Железо транспортируется в плазме в комплексе со специфическим гликопротеином — трансферрином, каждая молекула которого связывает два иона Fe^{3+} вместе с бикарбонат-ионом. Ряд факторов может снижать уровень железа в сыворотке. К ним относится острофазовый ответ на инфекцию, травму или злокачественное заболевание.

Лабораторные исследования нарушений обмена железа

В диагностике дефицита и избытка железа применяются различные лабораторные исследования:

- **Определение железа в сыворотке** имеет ограниченные диагностические возможности; наиболее применимо в диагностике избыточности железа или острого отравления железом.

- **Общая емкость связывания железа** в образцах сыворотки является косвенной мерой концентрации трансферрина, хотя существуют методы непосредственного измерения уровня трансферрина. В норме трансферрин насыщается железом на 30%. Когда уровень насыщения снижается ниже 15%, можно ожидать развития дефицита железа и проявления клинических симптомов. Высокий процент насыщения — более чувствительный показатель избыточного содержания железа. Подобно сывороточному железу уровень трансферрина снижается при острофазовом ответе. Недостаточность белкового питания также снижает синтез трансферрина в печени и, следовательно, его концентрацию в сыворотке.
- **Ферритин сыворотки** — наилучший индикатор запасов железа в организме. В норме его концентрация превышает 12 мкг/л. Острофазовый ответ на инфекцию, травму или злокачественное новообразование может приводить к увеличению ферритина в сыворотке, делая диагностику незначительного дефицита железа трудновыполнимой в этих условиях.
- **Протопорфирин эритроцитов** обычно находится на уровне менее 1 мкмоль/л эритроцитов. Этот предшественник гема значительно увеличивается при железодефиците. Уровни также изменяются при порфирии или под влиянием неорганических веществ.

Дефицит железа

Железодефицитная анемия — наиболее частое из всех дефицитных пищевых состояний. Миллионы людей во всем мире страдают этим заболеванием, что приводит к серьезным нарушениям качества жизни и трудоспособности. Основными причинами состояния являются хронические кровопотери и недостаточное поступление с пищей двухвалентного железа. Всасывание железа в ЖКТ может снижаться рядом пищевых ингредиентов — такими, как растительные кислоты и волокна. Дефицит железа также развивается при целиакии и других заболеваниях кишечника, симптомами которых является мальабсорбция.

Во всех случаях железодефицитной анемии важно диагностировать причинное заболевание, особенно злокачественное, наличие кишечных паразитов или другую патологию, приводящую к хронической кровопотере. Железодефицит может развиваться при беременности даже у обеспеченных женщин в связи с увеличением потребности в железе у плода.

Дефицит железа развивается в три стадии:

1. **Снижение запасов железа без функциональных нарушений.** Концентрация сывороточного ферритина менее 12 мкг/л подтверждает это состояние.
2. **Дефицитный эритропоэз.** Уровни гемоглобина остаются нормальными, но уровень протопорфиринов эритроцитов возрастает. Синтез трансферрина усиливается, а процент насыщения

железом снижается. Когда степень насыщения составляет 15% и менее, функциональная способность белка нарушается.

3. **Железодефицитная анемия.** Низкий уровень гемоглобина приводит к развитию микроцитарной гипохромной анемии (рис. 135). В костном мозге определяется низкий уровень железа. Только на поздних стадиях железодефицитной анемии низкий уровень железа определяется в сыворотке.

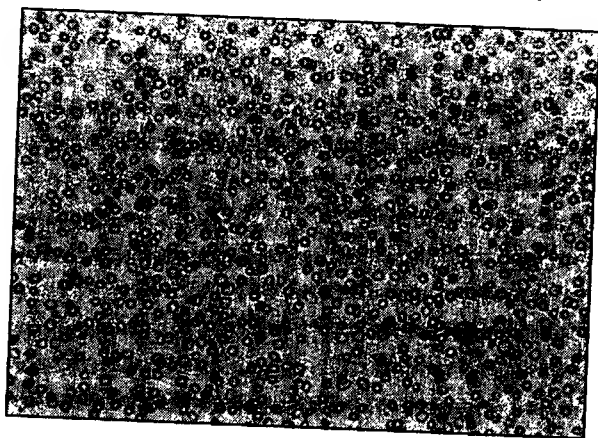


Рис. 135. Картина крови при железодефицитной анемии

Лечение

Пероральный прием солей железа — широко применяемый метод лечения железодефицитной анемии. Препараты могут применяться до 6 месяцев с целью пополнения запасов железа. Осложнения связаны с побочными явлениями: тошнотой, диареей и другими кишечными нарушениями. Все эти проблемы могут сниматься при введении солей железа с пищей. При беременности широко применяется комбинирование железа с витамином В₉.

Избыток железа

Так как механизм эффективной экскреции железа, за исключением десквамации клеток и кровопотерь, отсутствует, при проведении терапии препаратами железа очень вероятно передозировка железа. Избыток железа также может вызываться хронической гемотрансфузией. При этом могут регистрироваться два основных состояния: гемохроматоз и отравление железом.

Гемохроматоз

Гемохроматоз (бронзовый диабет) — относительно частое врожденное заболевание, характеризующееся увеличенной абсорбцией железа и отложением его в различных органах, что приводит к их фиб-

розу и функциональной недостаточности. Клиническая симптоматика достаточно разнообразна и зависит от количества поступающего железа, злоупотребления алкоголем, наличия гепатотоксинов.

Женщины страдают этим заболеванием реже, чем мужчины, так как они в определенной мере защищены физиологическими кровопотерями во время менструации и беременности. Содержание железа в организме при гемохроматозе может в десятки раз превышать нормальные уровни.

Клинические симптомы включают хроническую усталость, а в тяжелых случаях пигментацию кожи, сахарный диабет, гипогонадизм, цирроз печени и гепатому. Железо сыворотки увеличивается с почти полным насыщением трансферрина. Сывороточный трансферрин значительно возрастает до уровней, превышающих 500 мкг/л. Хронический избыток железа обычно лечится повторными кровопусканиями.

Отравление железом

Избыточное употребление железосодержащих препаратов детьми является частым угрожающим жизни состоянием. Симптомы включают тошноту и рвоту, абдоминальные боли, диарею. В тяжелых случаях могут развиваться гипотензия, повреждение печени и кома. Уровень железа в сыворотке увеличивается, а трансферрин насыщается более, чем на 70%.

Острое отравление лечится связыванием железа в желудке и плазме десферриоксамином (рис. 136). Связанное железо экскретируется в мочу в виде интенсивно окрашенного оранжевого комплекса, что не должно ошибочно приниматься за миоглобинурию.

Уровень железа в плазме
(мкмоль/л)

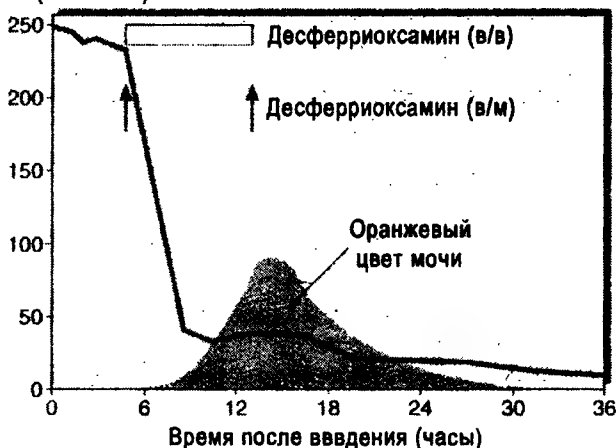


Рис. 136. Влияние десферриоксима на экскрецию железа при передозировке

Железо

- Дефицит железа часто вызывается комбинацией кровопотери и низким поступлением железа с пищей.
- Железодефицит может приводить к развитию гипохромной микроцитарной анемии.
- Определение ферритина в сыворотке является наиболее информативным тестом для диагностики дефицита железа.
- Передозировка железа может быть связана с повторными гемотрансфузиями.
- Передозировка железа диагностируется определением повышенных уровней железа и процента насыщения трансферрина, увеличением уровня сывороточного ферритина.

Медь

Медь — это эссенциальный микроэлемент, являющийся компонентом большого числа внутриклеточных металлоферментов, таких, как цитохромоксидаза, супероксиддисмутаза, тирозиназа, дофамингидроксилаза и лизилоксидаза. Большая часть меди в плазме связана со специфическим медьсвязывающим белком — церулоплазмином.

Обмен меди

Около 50% ежедневно поступающей меди (25 мкмоль; 1,5 мг) всасывается из желудка и тонкого кишечника (рис. 137).



Рис. 137. Обмен меди в организме

Хотя медь представлена в большинстве пищевых продуктов, есть данные о том, что не все современные диеты обеспечивают достаточное поступление меди, особенно когда потребляется большое количество рафинированных углеводов. Всосавшаяся медь транспортируется в печень по портальному кровотоку в связанном с альбумином состоянии и экспортируется в периферические ткани в основном в составе церулоплазмينا и, в меньшей степени, в комплексе с альбумином.

Медь находится в метаболически активных тканях. Наивысшие концентрации обнаружены в печени и почках, значительные количества определены в сердечной и скелетной мускулатуре и костях. В печени находится 10% от общего содержания меди (1200 мкмоль; 80 мг). Избыток меди экскретируется с желчью в ЖКТ. Выходящая с фекалиями медь (12,5 мкмоль /24 ч) представляет собой совокупность неабсорбированной пищевой меди и меди, резкскретированной в ЖКТ.

Лабораторные исследования

Для диагностики нарушений метаболизма меди применяются различные исследования:

- **Определение меди в сыворотке.** Нормальные концентрации обычно находятся в пределах между 10—22 мкмоль/л, из которых 90% связано церулоплазмином. Общая концентрация меди может изменяться в связи с изменениями как содержания самого иона, так и содержания церулоплазмينا.
- **Определение церулоплазмينا сыворотки.** Уровень у взрослых в норме составляет 200—600 мг/л. Церулоплазмин значительно повышается в острой фазе воспаления, а в некоторых случаях может быть таким высоким, что концентрация меди достигает 30—45 мкмоль/л. Данные об уровне церулоплазмينا необходимо учитывать при интерпретации результатов определения меди в сыворотке.
- **Определение меди в моче.** Нормальная экскреция составляет <1,0 мкмоль/ 24 ч.

Дефицит меди

Дефицит меди может развиваться и у детей, и у взрослых. Недоношенные новорожденные наиболее предрасположены к дефицитным состояниям, так как запасы меди в печени формируются в третьем триместре беременности. У взрослых дефицит обычно является следствием хирургических вмешательств по интестинальному шунтированию или у пациентов, находящихся на парентеральном питании. Симптомы варьируют от поражений костной ткани до железорезистентной микроцитарной гипохромной анемии. У большинства населения незначительный дефицит меди может быть фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Так, в опытах на животных и в наблюдениях за людьми показано, что низкий уровень меди в пище в комплексе с высоким поступлением углеводов приводит к гиперхолестеринемии и нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Токсичность меди

Проявление токсических свойств меди встречается довольно редко, и в большинстве случаев это связано с введением растворов сульфата меди. Перорально введенный сульфат меди может приводить к перфорации желудка. Концентрация меди в сыворотке при этом может существенно повышаться. Медь токсична для многих органов, но в основном доминирует повреждение почечных канальцев. Лечение состоит в связывании меди пеницилламином.

Врожденные нарушения обмена меди

Существует два врожденных нарушения метаболизма меди: синдром Менкеса и болезнь Коновалова-Вильсона.

Синдром Менкеса

Это очень редкое, но фатальное состояние, которое проявляется у детей задержкой роста, умственным отставанием, повреждениями больших кровеносных сосудов и заболеваниями костной ткани. Характерный симптом заболевания — «стальные волосы».

Болезнь Коновалова-Вильсона

Все подростки и юноши с какими-либо неожиданными неврологическими нарушениями или заболеваниями печени должны исследоваться на наличие заболевания Коновалова-Вильсона, так как это состояние фатально, если оно не диагностировано и не лечится. Симптомы заболевания связаны с отложением меди в печени, мозге, почках. Отложения меди в глазу могут иногда образовывать коричневый круг вокруг радужки (кольцо Кайзера-Флейчера).

Предполагают, что врожденный дефект при болезни Коновалова-Вильсона связан с геном, кодирующим фермент, который участвует в экскреции меди в желчь и реабсорбции меди в почках. Экскреция меди с мочой при этом заболевании высока, а концентрация в сыворотке — низка (табл. 56). Не выяснены причины, по которым у этих пациентов определяются низкие уровни церулоплазмينا. Подтверждением заболевания является измерение меди в биоптате печени, концентрация которой обычно выше 250 мкг/г сухого веса.

Таблица 56

Биохимические показатели у пациентов с болезнью Коновалова-Вильсона

Исследование	Взрослые, норма	Болезнь Коновалова-Вильсона
Медь сыворотки мкмоль/л	10—22	< 10
Церулоплазмин мг/л	200—600	<200

Исследование	Взрослые, норма	Болезнь Коновалова- Вильсона
Медь мочи мкмоль/ 24 ч	< 1	5—15
Медь печени мкг/г сухого вещества	20—50	>250

Лечение проводится введением хелатирующих агентов, например пенициллина, стимулирующего экскрецию меди с мочой. Пациенты принимают пеницилламин (per os) в течение жизни и требуют постоянного мониторинга для выявления осложнений и побочных эффектов. Молодым пациентам с тяжелым заболеванием может проводиться трансплантация печени.

Цинк

Цинк — это эссенциальный элемент, входящий в состав свыше 200 металлопротеинов с широким спектром функций. Карбоангидраза, алкогольдегидрогеназа, щелочная фосфатаза и рецепторы стероидных гормонов — примеры таких металлопротеинов.

Обмен цинка

Среднесуточное поступление с пищей составляет около 150 мкмоль (10 мг) (рис. 138). Цинк присутствует во всей богатой белками пище.

Около 30% поступающего с пищей цинка всасывается. Всасывание элемента снижается в присутствии растительных продуктов. В печени цинк инкорпорирован в металлоферменты, тогда как в крови основное количество цинка находится в эритроцитах. В плазме 90% цинка связано с альбумином и 10% с α_2 -макроглобулином. Запасы цинка в организме невелики и локализуются, в основном, в мышцах и костях. Цинк экскретируется в мочу, в желчь, в панкреатический сок и в молоко лактирующих матерей.

Лабораторные исследования

Повторное обнаружение в образцах сыворотки концентрации цинка ниже 5 мкмоль/л подтверждает угрозу дефицитного состояния и требует дальнейших исследований. В отличие от меди уровень цинка в сыворотке во время острой фазы повреждения или инфекционного процесса падает.

Пациенты с выраженным дефицитом цинка проявляют лучший клинический ответ на заместительную терапию. Пероральное или внутривенное введение цинка устраняет симптомы его дефицита в течение нескольких недель.



Рис. 138. Обмен цинка в организме

Дефицит цинка

Дефицит цинка развивается как у взрослых, так и у детей в связи с недостатком элемента в пище. У детей скорость роста в период реабилитации после голодания отчетливо связана с наличием в пище цинка.

Дефицит цинка характерен для пациентов, находящихся на парентеральном питании, и может проявляться характерными кожными ранами и облысением.

Энтеропатический акродерматит, редкое врожденное нарушение метаболизма цинка, проявляется у детей кожными повреждениями. При отсутствии лечения прогноз крайне неблагоприятен, но пероральное введение препаратов цинка приводит к полной ремиссии.

Цинк является антагонистом кадмия, и дефицит его может быть следствием хронического отравления кадмием.

Отравление цинком

Отравление цинком наблюдается нечасто и обычно связано с интенсивным воздействием паров цинка. Индуцирование отравления пищевыми продуктами — редкое явление. Однако в случае самоотравления солями цинка симптомами являются лихорадка, рвота, желудочные спазмы и диарея.

Медь и цинк

- Диагностика тяжелого дефицита меди может проводиться определением ее концентрации в сыворотке. Уровни < 10 мкмоль/л

у взрослых и $<5,0$ мкмоль/л у новорожденных требуют дальнейших исследований.

- Основным врожденным нарушением метаболизма меди является болезнь Коновалова-Вильсона.
- Болезнь Коновалова-Вильсона поддается лечению и требует ранней диагностики.
- Для роста детей необходимо адекватное количество цинка.
- Симптоматический дефицит цинка у взрослых вызывает дерматит, облысение и слабое заживление ран.
- Концентрации цинка в сыворотке, находящиеся на уровне ниже 5 мкмоль/л, свидетельствуют об угрозе развития дефицитного состояния.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ: ФИЗИОЛОГИЯ И НАРУШЕНИЯ

Основная функция желудочно-кишечного тракта и связанных с ним органов состоит в переваривании и всасывании нутриентов. Нутриенты, поступающие как макромолекулы, должны расщепляться до более мелких компонентов для дальнейшего всасывания. Это осуществляется ферментами, секретируемыми желудочно-кишечным трактом, механическими процессами, участвующими в переваривании — пережевыванием, смешиванием, глотанием, работой желудка, механическим переносом в кишечнике. При переваривании осуществляется перенос значительных потоков воды и электролитов через слизистую ЖКТ наряду с изменениями pH в просвете желудка и тонком кишечнике. Переваривание контролируется нейрональными и гормональными факторами; желудочно-кишечный тракт, кроме того, является активным эндокринным органом.

Ротовая полость и пищевод

При пережевывании пища смешивается со слюной, выполняющей функцию смазки и содержащей амилазу. Амилаза гидролизует крахмал до более мелких декстринов; фермент слюны вносит небольшой вклад в переваривание углеводов, так как инактивируется кислотой желудка.

Желудок

Растяжение желудка и наличие белка в просвете стимулирует секрецию гастрина — пептидного гормона, продуцируемого G-клетками слизистой антрального отдела. Алкоголь, вагусная стимуляция и Ca^{2+} также способствуют секреции гастрина, который, в свою очередь, стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка, подвижность желудка и кишечника, инициирует панкреати-

ческую секрецию. Секреция гастрина ингибируется по механизму отрицательной обратной связи избытком кислого содержимого в области привратника. Низкие уровни pH в желудке активируют протеолитический фермент пепсин, секретируемый в виде предшественника — пепсиногена — главными клетками.

К другим секретируемым желудком веществам относятся внутренний фактор Кастла, необходимый для нормального всасывания витамина B₁₂. Желудочный сок содержит также липазу, гидролизующую триацилглицерины с короткими и средней длины жирными кислотами.

Нарушения функции желудка

Гиперсекреция

Язва двенадцатиперстной кишки. Гиперсекреция кислоты происходит у пациентов с изъязвлением двенадцатиперстной кишки. Однако в связи с большими колебаниями скорости секреции у здоровых людей и больных язвой двенадцатиперстной кишки, исследование кислотной секреции не является высокоинформативным в диагностике.

Синдром Золлингера-Эллисона. Этот синдром вызывается гастрином-секретирующей опухолью — гастриномой. Около 90% таких опухолей обнаруживается в поджелудочной железе, а другие локализируются в двенадцатиперстной кишке, желудке и селезенке. Иногда гастриномы являются компонентом синдрома множественного эндокринного аденоматоза первого типа. Избыточная секреция гастрина приводит к увеличению массы париетальных клеток и гиперсекреции соляной кислоты, что ведет к повторным пептическим изъязвлениям, резистентным к терапевтическим воздействиям.

Гипосекреция

Снижение кислотной продукции происходит при язве желудка и карциноме. Пернициозная анемия является следствием аутоиммунной деструкции париетальных клеток, что приводит к ахлоргидрии и дефициту секреции внутреннего фактора Кастла, лежащим в основе нарушенного всасывания витамина B₁₂.

Исследование функции желудка

Эндоскопические и рентгенологические исследования являются основными диагностическими процедурами, используемыми для оценки желудочной функции. Биохимические функциональные тесты имеют ограниченное клиническое значение и, в основном, ограничиваются исследованиями секреции кислоты.

Исследование кислотной секреции. Исследования кислотной секреции иногда проводятся при диагностике пернициозной анемии, синдроме Золлингера-Эллисона и при оценке полноты ваготомии. Секреция кислоты оценивается в отсутствие стимуляторов (базальная) и после стимуляции (стимулированная).

Пентагастриновый тест. Пентагастрин — это синтетический пептид с аминокислотной последовательностью, аналогичной терминальной последовательности гастрина, ответственной за физиологическую активность. У пациента натошак с помощью зонда отбирают желудочный секрет (базальный сок). Секрет собирают в течение последующего часа для определения базальной секреции. Пентагастрин (6 мкг/кг массы тела) вводят внутримышечно и в течение последующего часа также собирают секрет. Отсутствие кислоты, продуцируемой после стимуляции, определяется как ахлогидрия. При синдроме Золлингера-Эллисона определяется высокий уровень базальной кислотной секреции.

Инсулининдуцированная гипогликемия. Гипогликемия стимулирует секрецию кислоты через *p.vagus*, поэтому инсулин-индуцированная гипогликемия может использоваться для оценки полноты ваготомии.

Гастрин сыворотки. Гастрин сыворотки — довольно лабильный гормон, поэтому при отборе образцов и их хранении необходимо соблюдать определенные правила. Кровь должна храниться в пробирках с добавлением аprotинина — ингибитора протеаз. При язве двенадцатиперстной кишки определяется снижение уровней гормона в сыворотке, так как секреция гастрина угнетается повышенными уровнями H^+ . Постабсорбтивные уровни гормона значительно увеличиваются при синдроме Золлингера-Эллисона. Уровни гастрина также увеличены при пернициозной анемии, в частности после приема пищи, когда в норме происходит падение уровня гормона вследствие секреции кислоты.

Поджелудочная железа

Экзокринный панкреатический секрет включает два основных компонента — бикарбонаты и ферменты. Панкреатическая секреция стимулируется поступлением пищи в желудок и двенадцатиперстную кишку. Гастрин является слабым стимулятором секреции. В основном гормональный контроль осуществляется **холецистокинин-панкреозимин (ХК-ПЗ)** и секретин. ХК-ПЗ секретируется верхним отделом тонкого кишечника; его секреция, в свою очередь, стимулируется пептидами, жирными кислотами и H^+ , поступающими в двенадцатиперстную кишку. Карбоксилтерминальный пентапептид идентичен терминальной последовательности гастрина. Действие ХК-ПЗ включает стимуляцию секреции панкреатических ферментов и увеличение моторики тонкого кишечника. Секретин обнаруживается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки, этот гормон содержит ряд аминокислотных последовательностей, подобных таковым в глюкагоне. Основным стимулом для продукции секретина являются водородные ионы, а основное действие секретина заключается в усилении секреции поджелудочной железой бикарбонатов, нейтрализующих H^+ в тонком кишечнике. Благодаря этому pH содержимого тонкого кишечника поддержива-

ется на уровне 6,5, что оптимально для активности панкреатических и кишечных ферментов. Панкреатические ферменты включают амилазу, липазы и протеазы. Протеазы секретируются в виде неактивных предшественников, которые превращаются в активную форму в просвете кишечника. Продуктами расщепления нутриентов панкреатическими ферментами являются олигосахариды и дисахариды, небольшие пептиды и аминокислоты, жирные кислоты и свободный холестерин.

Панкреатическая секреция

- Секреция ферментов стимулируется холецистокинин-панкреозимином.
- Секреция бикарбонатов стимулируется секретинном.
- К панкреатическим ферментам относятся амилаза, липазы и протеазы.

Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы

Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы вызывает ряд заболеваний. К ним относятся муковисцидоз, острый и хронический панкреатит, карцинома поджелудочной железы.

Муковисцидоз. Муковисцидоз — наиболее частое врожденное метаболическое нарушение, приводящее к смерти детей. Частота его встречаемости составляет 1 на 2500 рождений. Это рецессивное состояние, при котором аномальный эпителиальный транспорт хлоридов вызывает образование густого секрета, блокирующего секреторные протоки и альвеолы. Наиболее частой причиной смерти у таких пациентов является легочная дисфункция. Панкреатическая недостаточность наблюдается приблизительно в 85% случаев. Муковисцидоз обычно диагностируется в детском возрасте, но иногда определяется и у взрослых.

Острый панкреатит. Острый панкреатит развивается при активации панкреатических ферментов внутри железы. Есть ряд факторов, предрасполагающих к этому заболеванию (табл. 57), хотя механизмы активации ферментов при этих состояниях неизвестны.

Таблица 57

Причины острого панкреатита

Употребление алкоголя
• Острое • Хроническое
Камни желчного пузыря
Травма
• Тупые абдоминальные травмы • Постэндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография • Состояние после абдоминальной хирургии

Метаболические причины
• Тяжелая гипертриглицеридемия • Гиперкальциемия • Почечная недостаточность
Инфекционные заболевания
Лекарственные препараты

Активированные ферменты переваривают окружающие ткани и вызывают отек, протеолиз, некроз, сосудистые поражения и кровоизлияния в железу. Активированные ферменты могут также высвобождаться из железы, вызывая повреждения в брюшной полости. Абдоминальные боли являются основным клиническим симптомом этого состояния.

Хронический панкреатит. Хронический панкреатит чаще всего связан со злоупотреблением алкоголем, хотя другие факторы риска острого панкреатита также могут приводить к хроническому заболеванию. В менее развитых странах важным этиологическим фактором является недостаточное питание. Воспаление с последующим фиброзом поджелудочной железы часто приводит к экзокринной недостаточности. У некоторых пациентов определяются абдоминальные боли, которые могут быть постоянными; у других пациентов доминируют симптомы мальабсорбции. При хроническом панкреатите может развиваться толерантность к глюкозе, хотя развернутый сахарный диабет редок.

Карцинома поджелудочной железы. У пациентов с карциномой поджелудочной железы имеют место абдоминальные боли, потеря массы тела или желтуха. Мальабсорбция вызывается экзокринной недостаточностью, развивающейся вследствие блокады панкреатических протоков. Это может быть существенным фактором потери веса.

Оценка панкреатической функции

Биохимические функциональные тесты поджелудочной железы включают определение ферментов в жидкостях организма и динамические функциональные тесты. Они являются *прямыми*, когда тонкий кишечник интубируется и проводится сбор панкреатических секретов (секретин/ХК-ПЗ-тест и тест Лундха), или *непрямыми*, когда оценка проводится без интубации (ПАБК и флюоресциндиллауратный тесты).

Амилаза сыворотки. Амилаза представляет собой небольшой белок с молекулярной массой 45 000 Да. Источником большей части амилазы сыворотки в норме являются слюнные железы, поэтому ис-

следования ее имеют несущественное клиническое значение в диагностике снижения массы экзокринной панкреатической ткани, что наблюдается при хроническом панкреатите.

Очень высокие уровни амилазы в сыворотке отмечаются при остром панкреатите, хотя активность фермента может также повышаться при ряде других состояний. Уровни, более чем в 10 раз превышающие верхний предел нормальных значений, являются достаточно точными диагностическими критериями острого панкреатита; более чем 5-кратное превышение верхнего предела нормы является предположительным, но не достоверным диагностическим критерием этого состояния. Максимальная активность фермента наблюдается в течение 24—48 часов после приступа; но уровни фермента быстро снижаются, часто возвращаясь к норме в течение 72 часов.

Из-за своей небольшой молекулярной массы амилаза удаляется из сосудистого русла почками. При остром панкреатите клиренс амилазы увеличивается.

Другие панкреатические ферменты. Активность липазы в плазме остается повышенной в течение более продолжительного времени, чем активность амилазы при остром панкреатите, хотя липаза менее чувствительный индикатор панкреатического повреждения. Иммунореактивный трипсин (активность трипсина в сыворотке ингибируется антипротеазами) снижается при панкреатической недостаточности, но часто является повышенным при муковисцидозе в результате утечки трипсина из заблокированных панкреатических протоков.

Тест стимуляции секретин/холецистокинин-панкреозимин. Натощак проводится зондирование пациента двухканальным зондом так, чтобы секреты желудка и тонкого кишечника забирались отдельно. Отбираются секреты в состоянии покоя, а затем внутривенно вводится секретин и спустя 30 минут — ХК-ПЗ. Эта процедура используется для изучения эффектов каждого гормона: проводится измерение объема секрета, содержание в секретах бикарбонатов и ферментов. При хроническом панкреатите содержание в секретах бикарбонатов и ферментов снижается, тогда как объем секретов сохраняется. Низкие объемы секрета определяются у больных с карциномой головки поджелудочной железы.

Тест Лундха. Эта простейшая процедура зондирования, при которой одноканальный зонд вводится в двенадцатиперстную кишку и отбирается сок в состоянии покоя. Затем вводится пища, содержащая 40 г декстрозы, 15 молочного белка и 18 г растительного масла, через 2 часа отбирается содержимое двенадцатиперстной кишки. Сниженная трипсиновая активность свидетельствует о панкреатической экзокринной недостаточности.

Всасывание ПАБК. Этот тест предполагает пероральное введение синтетического пептида — БТ-ПАБК (N-бензоил-L-тирозил-парааминобензойной кислоты), который расщепляется химотрипсином до

ПАБК (парааминобензойной кислоты). ПАБК всасывается, связывается с глицином в печени и экскретируется в мочу (рис. 139).

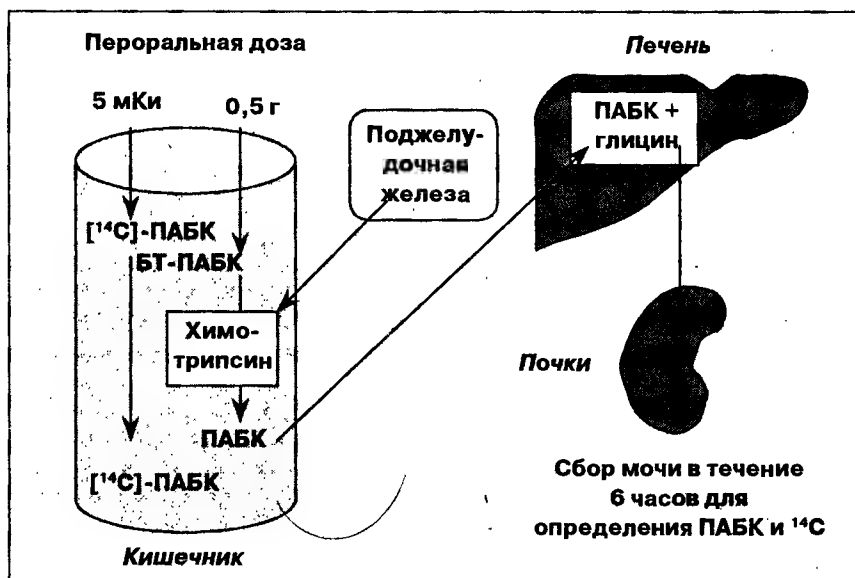


Рис. 139. Тест всасывания ПАБК

БТ-ПАБК — синтетический пептид, расщепляемый химотрипсином поджелудочной железы, превращается в свободную ПАБК. ПАБК всасывается в кишечнике. После конъюгации в печени ПАБК экскретируется в мочу. Если уровни ПАБК, конъюгированной в печени и экскретируемой с мочой, соответствуют уровням введенной радиоактивной ПАБК, тест экскреции ПАБК может считаться тестом панкреатической функции.

Пациент получает БТ-ПАБК с пищей для одновременной стимуляции панкреатической секреции. Экскреция ПАБК снижается при хроническом панкреатите, а также заболеваниях тонкого кишечника и печени. При заболеваниях кишечника и печени экскреция изменяется под влиянием других факторов, отличных от переваривания пептида. Поэтому введение в тест-систему $[^{14}\text{C}]$ -ПАБК, не подвергающуюся гидролизу, корректирует такие погрешности.

Флюоресцин-дилауратный (панкреолаурильный) тест. Флюоресцина дилаурат представляет собой синтетический субстрат, гидролизующийся панкреатической холестеролэстеразой. Высвобождаемый при этом флюоресцин всасывается, подвергается конъюгации в печени, экскретируется с мочой, где он и может быть измерен.

Тонкий кишечник

Функция тонкого кишечника включает конечные этапы переваривания и всасывания продуктов расщепления. Олигосахаридазы находятся в микроворсинках кишечника и являются ферментами пристеночного пищеварения. Сахароза и мальтоза относятся к быстрогидролизуемым углеводам, так как они являются субстратом для нескольких ферментов. Лактоза расщепляется медленнее, так как лактазная активность ниже активности других дисахаридаз. Глюкоза и галактоза всасываются чаще всего механизмом активного транспорта, в то время как фруктоза переносится путем облегченной диффузии.

Пептидазы определяются как в микроворсинках энтероцитов, так и в цитоплазме клеток слизистой. Имеется несколько групп транспортных веществ для всасывания аминокислот; ряд аминокислот гидролизуются на поверхности микроворсинок.

Большая часть жиров переваривается в тонком кишечнике, хотя лингвальная и желудочная липазы гидролизуют около 10% поступивших липидов. Жиры эмульгируются смесью солей желчных кислот и полярных липидов, в частности фосфолипидов, с образованием мицелл. Панкреатическая колипаза замещает эмульгирующие агенты на поверхности этих частиц, что позволяет панкреатической липазе присоединяться к ним и гидролизовать триацилглицерины до моноацилглицеринов и жирных кислот. Моноацилглицерины и жирные кислоты всасываются в составе мицелл путем диффузии через слизистую. В энтероцитах триацилглицерины ресинтезируются и вместе с холестерином, фосфолипидами и аполипопротеинами образуют хиломикроны. Холестерин всасывается в свободном виде; эфиры холестерина гидролизуются в просвете ЖКТ панкреатической эстеразой. Жирные кислоты со средней длиной цепи проходят в печень по портальной вене в большем количестве, чем, будучи инкорпорированными в составе хиломикронов.

Большая часть продуктов переваривания всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке, но имеются также специфические транспортные механизмы в терминальных отделах подвздошной кишки для всасывания витамина В₁₂ и желчных кислот.

Толстый кишечник

Вклад толстого кишечника в процессы переваривания и всасывания в норме минимальны, хотя вода, электролиты и короткие жирные кислоты (продуцируемые из не утилизируемых углеводов бактериями) всасываются в ободочной кишке.

Мальабсорбция

Термин «мальабсорбция» применяется в двух значениях. Первое описывает состояние, при котором страдает процесс всасывания

вследствие заболеваний кишечника. Второе значение синдрома мальабсорбции более общее и отражает недостаточность ассимиляции нутриентов в результате нарушения переваривания (нарушения функции желудка, при поражениях печени, билиарного тракта или поджелудочной железы) или аномального всасывания (заболевания тонкого кишечника). Причины мальабсорбции представлены в таблице 58.

Таблица 58

Причины синдрома мальабсорбции

Мальабсорбция Потеря части тонкого кишечника • Резекция • Анастомоз тощей и подвздошной кишки
Аномалии слизистой • Аномалии ворсинок • Целиакия, СПИД, тропическая спру
Воспалительные или инфильтративные нарушения • Регионарные энтериты (болезнь Крона) • Амилоидоз • Инфекционные заболевания (например, сальмонеллез)
Сосудистые заболевания • Мезентериальная сосудистая недостаточность • Васкулиты
Эндокринные и метаболические нарушения • Сахарный диабет • Карциноидный синдром • Абеталипопротеинемия
Нарушения пищеварения Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы • Хронический панкреатит • Панкреатическая карцинома • Муковисцидоз
Инактивация панкреатических ферментов • Синдром Золлингера-Эллисона
Снижение концентрации солей желчных кислот • Заболевания печени • Обструкция билиарного тракта • Избыточный бактериальный рост

- Нарушенная энтерогепатическая циркуляция после резекции подвздошной кишки
- Регионарный энтерит
- Применение лекарственных препаратов
 - Холестирамин
 - Антибиотики широкого спектра
- Уменьшение времени переноса веществ
 - Постгастроэктомия

Мальабсорбция может быть следствием не одной, а нескольких причин. Необходимо учитывать, что у пациентов с заболеваниями тонкого кишечника может отсутствовать синдром генерализованной мальабсорбции, но у них могут определяться отдельные изолированные дефекты всасывания.

Клинические эффекты мальабсорбции связаны с недостаточностью всасывания нутриентов. Основные последствия генерализованной мальабсорбции вытекают из неадекватного энергетического обеспечения, что приводит к потере веса у взрослых и недостаточности темпов роста у детей. Более специфические симптомы включают поражения кожи и слизистых (проявление дефицита витаминов и микроэлементов), тетанию (дефицит кальция и магния), анемию (дефицит железа, фолата, витамина B₁₂), отеки (следствие гипоальбуминемии) и другие.

Потеря части тонкого кишечника

Обширная резекция кишки чаще всего выполняется при сосудистых заболеваниях и болезни Крона. Это вмешательство может приводить к развитию синдрома короткой кишки. Синдромы мальабсорбции, развивающиеся при этом, зависят от длины и области удаленного кишечника. Резекция до 50% тонкого кишечника обычно переносится нормально, при сохранении интактности проксимального и дистального отделов кишечника. Если резекция более обширна или удалению подлежат проксимальные или дистальные сегменты, может развиваться мальабсорбция и тяжелая диарея.

Мальабсорбция иногда индуцируется хирургическим вмешательством, например применяемым для лечения ожирения шунтированием тощей и подвздошной кишки. Шунтирование терминального отдела подвздошной кишки иногда применяется для лечения тяжелой семейной гиперхолестеринемии. Развивающаяся в результате мальабсорбция желчных кислот снижает уровни холестерина сыворотки, так как увеличенный синтез первичных желчных кислот из холестерина в печени компенсирует потери вторичных желчных кислот.

Аномалии слизистой

Целиакия вызывается непереносимостью глютенина, белка злаковых культур. При этом развивается атрофия кишечных ворсинок, связанная, по-видимому, с локальной иммунной реакцией. Глиадин, фрак-

ция глютеина, поступает в слизистую и активирует Т-лимфоциты, продуцирующие цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкин-2, γ -интерферон), которые повреждают слизистую. Атрофия ворсинок определяется также у пациентов, больных СПИДом. У таких пациентов часто развивается вторичная бактериальная инфекция, хотя не обязательно именно она приводит к атрофии ворсинок. Субтотальная атрофия ворсинок развивается при тропическом спру, состоянии, причиной которого, вероятно, является инфекционный фактор. Мальабсорбция при атрофии ворсинок связана со снижением абсорбционной поверхности и дефицитом ферментов тонкого кишечника (рис. 140).

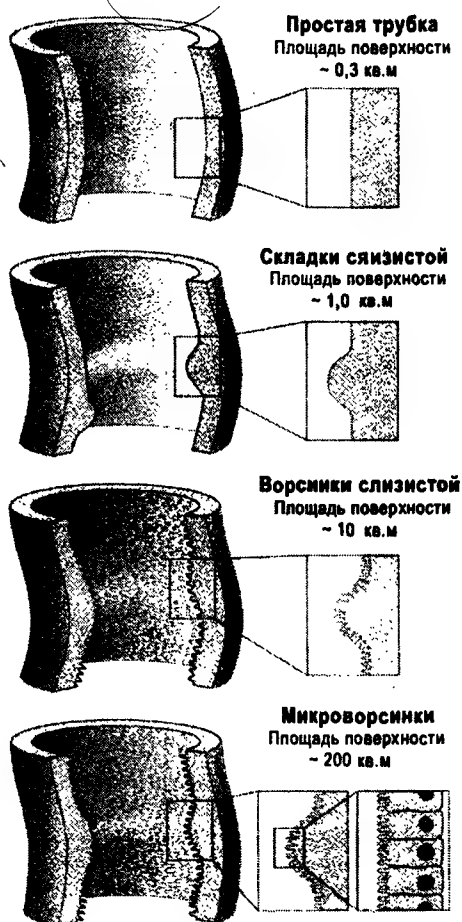


Рис. 140. Влияние структуры слизистой на площадь абсорбционной поверхности тонкого кишечника

Воспалительные или инфильтративные нарушения

Болезнь Крона представляет собой хроническое воспалительное заболевание невыясненной этиологии, поражающее сегменты кишечника. Мальабсорбция при болезни Крона развивается вследствие нескольких механизмов. Часто поражаются терминальные отделы подвздошной кишки, что приводит к нарушению энтеро-гепатической циркуляции солей желчных кислот и нарушению всасывания витамина B_{12} .

Воспаленные области кишечника могут склеиваться, в результате чего возможно образование фистул и стриктур. Указанные изменения в кишечнике могут приводить к образованию слепых петель, где интенсивно размножается бактериальная микрофлора и происходит деконъюгация солей желчных кислот.

Воспаление или резекция тонкого кишечника могут приводить к уменьшению абсорбционной поверхности, а обширное воспаление часто приводит к потере белка через кишечник (**энтеропатия, сопровождающаяся потерей белка**).

Сосудистые поражения

В ряде случаев к развитию мальабсорбции приводят ишемия и инфаркт кишечника.

Эндокринные и метаболические нарушения

Мальабсорбция сопровождается различными эндокринными и метаболическими нарушениями. К ним, в частности, относится сахарный диабет. У некоторых пациентов-диабетиков мальабсорбция вызывается панкреатической экзокринной недостаточностью или сопутствующей целиакией, тогда как у других пациентов мальабсорбция может быть результатом автономной нейропатии.

Абеталипопротеинемия — редкое врожденное метаболическое нарушение, характеризующееся неспособностью энтероцитов синтезировать аполипопротеин В (апоВ). Большие количества пищевых триацилглицеринов накапливаются в слизистой, так как они не могут секретироваться в лимфу в отсутствие синтеза апоВ. Кишечная стенка пропитывается жирами, что нарушает абсорбционные процессы.

Нарушения переваривания

Кроме заболеваний поджелудочной железы нарушения переваривания могут быть следствием других причин.

Изменения функции желудка

Избыточная кислотная продукция может приводить к нарушению переваривания вследствие инактивации панкреатических ферментов. Стеаторея часто осложняет частичную гастрэктомию, например при шунтировании двенадцатиперстной кишки (Бильрот II). Ответственными за это состояние могут быть несколько факторов: снижение секреции панкреоферментов вследствие снижения высвобождения секретина и ХК-ПЗ, неадекватное смешивание ферментов и содержимого кишок, стаз в приносящей петле двенадцатиперстной кишки, снижение времени перемещения веществ в кишечнике вследствие утраты резервуарной функции желудка.

Заболевания печени и билиарного тракта

Стеаторея часто бывает результатом угнетения секреции желчных кислот в кишечнике; при этом может развиваться дефицит витамина D, приводящий к остеомалации.

Избыточный рост бактериальной микрофлоры

Секреция кислоты желудком, перистальтика и секреция кишечником иммуноглобулинов обеспечивают в норме стерильность тонкого кишечника или наличие небольшого количества бактерий. Бактериальный рост может усиливаться при угнетении указанных процессов, образовании «слепых» петель, дивертикулов кишечника. Избыточный бактериальный рост приводит к деконъюгации солей желчных кислот, нарушению переваривания жиров, дефициту витамина B₁₂, утилизируемого микроорганизмами.

Дефекты специфических механизмов всасывания

Специфические абсорбционные механизмы могут нарушаться при состояниях, вызывающих и генерализованный синдром мальабсорбции. Так, дефицит солей желчных кислот или витамина В₁₂ иногда развивается при синдроме «слепой» кишки.

Кроме того, могут наблюдаться дефицитные состояния по специфическим нутриентам. Анемия, вызываемая дефицитом железа или нарушением всасывания фолиевой кислоты, иногда связана с заболеваниями слизистой тонкого кишечника. Известны дефицитные состояния по минеральным веществам, таким, как магний и цинк.

Дефицит дисахараз

Дефицит дисахараз имеет генетические причины или может быть вторичным по отношению к основному заболеванию (табл. 59).

Таблица 59

Причины дефицита дисахараз

Врожденный (первичный) дефицит	Дефицит новорожденных Конституциональный дефицит (этнический)
Вторичный	Дефекты слизистой тощей кишки

Дефицит сахаразы и изомальтазы часто сопутствуют друг другу, тогда как алактазия, в основном, является изолированным дефектом. У детей дефицит дисахараз проявляется тяжелой диареей, прекращение которой возможно только при полном исключении сахара из пищи. Диарея развивается в связи с тем, что непереваренные сахара ферментируются бактериями в толстом кишечнике с образованием большого числа малых молекул, в том числе газов (СО₂, метан), водорода, органических кислот, снижающих рН фекальных масс (рис. 141).

В связи с образованием большого количества малых молекул осмотическая активность в просвете кишечника увеличивается, и вода поступает из внеклеточной жидкости в просвет кишечника. Водород всасывается из просвета кишечника, но далее не метаболизируется: он экскретируется легкими и может количественно определяться в выдыхаемом воздухе. Водород не образуется в ходе промежуточного метаболизма, поэтому уровни в выдыхаемом воздухе отражают его продукцию бактериями кишечника. Определенная часть выделяемого водорода образуется при расщеплении неперевариваемых пищевых углеводов (волокон).

Гипо- или алактазия — наиболее частые из всех дисахаразных дефицитных состояний — наблюдаются у 90% взрослого населения многих этнических групп. Лактазная активность сохраняется, по-видимому, только у кавказцев.

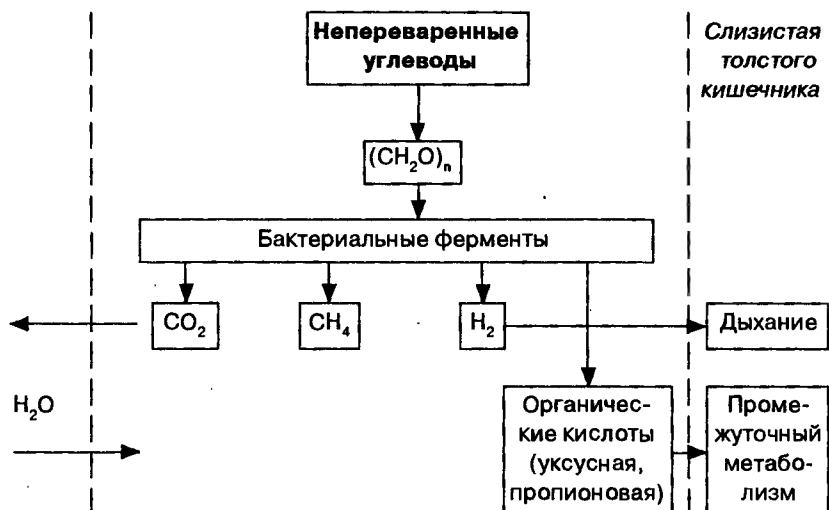


Рис. 141. Влияние метаболизма бактерий на непереваренные углеводы (волокна) в толстом кишечнике

При конституциональной алактазии фермент сохраняет свою активность только у детей и утрачивает активность с возрастом.

Большинство пациентов с дефицитом лактазы избегают употребления молока, так как следствием приема этого продукта может быть развитие метеоризма, абдоминальных болей и иногда диареи.

Дисахаразный дефицит часто является вторичным при заболеваниях тонкого кишечника, в частности целиакии.

Диагностируется дефицит дисахараз интестинальной биопсией или измерением дисахаразной активности непосредственно в биоптатах слизистой тонкого кишечника. Применяются и неинвазивные методы: детекция увеличения водорода в выдыхаемом воздухе после приема провоцирующих сахаров.

Тесты толерантности к лактозе (измерение уровня глюкозы и галактозы в крови после приема лактозы) менее специфичны и чувствительны, чем определение водорода в выдыхаемом воздухе.

Исследования при мальабсорбции

В диагностике синдрома мальабсорбции биохимические исследования занимают важное место наряду с такими инструментальными методами, как эндоскопия и биопсия.

Оценка всасывания жиров

Всасывание жиров может нарушаться при заболеваниях тонкого кишечника или нарушениях переваривания. Описано много методик оценки всасывания жиров, включающих определение липи-

дов в кале, измерение уровня абсорбции жирорастворимых веществ, например витамина А. Наиболее применимыми методиками являются непосредственное измерение жиров в кале и дыхательный тест жировой абсорбции.

Определение жиров в кале. Содержание жиров определяют в каловых массах, собранных в течение 3—5 дней, у пациентов, находившихся как минимум 48 часов на нормальной диете. В норме жиров выделяется менее 18 ммоль /24 часа (это жиры, образующиеся при обмене интестинальных клеток).

Более точным методом оценки жировой экскреции является исследование жирового баланса. Эти исследования проводятся в специальных палатах и предполагают введение неабсорбируемых маркеров, даваемых перорально во время каждого приема пищи (табл. 60).

Таблица 60

Тесты определения уровня жиров в кале

Фекальные жиры	Баланс жиров
Нормальный прием пищи в течение 48 часов	Помещение в специализированную («метаболическую») палату; неабсорбируемые маркеры (например оксид хрома), принимаются вместе с пищей
Измерение уровня жиров в кале	Сбор каловых масс за 3—5 дней; определение концентрации жиров в каловых массах и количества неабсорбируемых маркеров

Триолеиновый дыхательный тест. Принцип метода заключается в том, что пациент вместе с тестовой пищей получает изотопно меченный [^{14}C]-триолеин. В норме триолеин переваривается, всасывается и метаболизируется; образующийся при этом $^{14}\text{CO}_2$ может быть определен в выдыхаемом воздухе. Экскреция $^{14}\text{CO}_2$ снижается при мальабсорбции, а также у тучных людей, для которых характерно запасание жира в жировой ткани.

Описано несколько модификаций дыхательного теста. Так как метка радиоактивна, исследования не проводятся у беременных женщин и детей. Использование стабильного изотопа [^{13}C]-триолеина устраняет эти сложности, хотя при этом необходимо очень громоздкое оборудование (масс-спектрометр для детекции ^{13}C). Поэтому такие исследования проводятся в специализированных центрах.

Описаны различные модификации теста для дифференциальной диагностики мальабсорбции, вызванной заболеваниями поджелудочной железы и заболеваниями кишечника. Эти методики предполага-

ют одновременное введение триацилглицеринов и неэтерифицированных жирных кислот, меченных различным образом. При заболеваниях поджелудочной железы жирные кислоты всасываются нормально, так как дефицитной является только липаза, а нарушение всасывания и жирных кислот, и триацилглицеринов наблюдается при заболеваниях кишечника и связано с аномалиями слизистой оболочки. Тем не менее, указанные тесты недостаточно чувствительны для дифференциации причин мальабсорбции жиров.

Стеаторея

- Экскреция жиров с калом в норме не превышает 18 ммоль/24 час.
- Стеаторея может быть следствием состояний, характеризующихся нарушением слизистой тонкого кишечника, функции поджелудочной железы, печени и билиарного тракта.
- Оценка экскреции жиров с калом проводится с помощью исследований жирового баланса и дополняется проведением дыхательного теста.

Всасывание D-ксилозы

Теоретически абсорбционная способность кишечника может быть оценена исследованием уровней ассимиляции нутриентов, например определением толерантности к глюкозе. Однако глюкоза всасывается с помощью высокоаффинных механизмов, обладающих значительным функциональным резервом. Поэтому нарушения всасывания глюкозы будут определяться только при высокой степени мальабсорбции. Кроме того, глюкоза относится к веществам, метаболизируемым после всасывания, поэтому уровни глюкозы в крови — ненадежный критерий при оценке кишечного всасывания.

Всасывание D-ксилозы — более приемлемый тест для оценки интестинальной абсорбционной способности, так как это вещество метаболизируется в очень ограниченных пределах. Ранее для проведения теста использовали 25 г вещества, но ложнопозитивные результаты наблюдались при этом и у здоровых лиц, что являлось следствием усиленной перистальтики, вызываемой невсосавшейся ксилозой. Уровень всасывания вещества при этом снижался.

Лучшие результаты получали при использовании 5 г D-ксилозы, так как это количество близко к уровню, способному всосаться у взрослых людей.

Снижение абсорбции D-ксилозы наблюдается при снижении площади абсорбционной поверхности (целиакия). Определение уровней вещества в крови более чувствительно, чем оценка экскреции с мочой, так как на уровни вещества в моче сказываются еще и особенности почечного клиренса.

Ложноотрицательные результаты теста могут наблюдаться при избыточном росте микрофлоры кишечника или при увеличении объема внеклеточной жидкости (например при асците).

Дыхательные тесты

В дополнение к исследованиям абсорбции жиров и диагностики дефицита дисахараз для оценки времени перемещения перевариваемых веществ в кишечнике и избыточного роста бактериальной микрофлоры применяются дыхательные тесты.

Скорость перемещения веществ может быть измерена водородным дыхательным тестом, при котором обследуемый перорально получает лактулозу — дисахарид, не гидролизуемый ферментами тонкого кишечника. Лактулоза расщепляется бактериями ободочной кишки с образованием водорода. Время между приемом лактулозы и увеличением водорода в выдыхаемом воздухе является временем перемещения пищевых веществ от ротовой полости до слепой кишки.

Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике может приводить к быстрому расщеплению углевода при водородном тесте.

Альтернативным является проведение [^{14}C]-гликохолатного дыхательного теста, при котором соль желчной кислоты (глициновый конъюгат холевой кислоты) принимается перорально (радиоактивная метка входит в состав глицина). В норме соли желчных кислот реабсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки, и, следовательно, лишь небольшая доля конъюгированных солей подвергается расщеплению в кишечнике. При избыточном бактериальном росте деконъюгация приводит к высвобождению глицина, который абсорбируется и метаболизируется до $^{14}\text{CO}_2$. Позитивные результаты также наблюдаются при заболеваниях терминальных отделов подвздошной кишки. Если гликохолат не абсорбируется в терминальных отделах подвздошной кишки, бактериальное расщепление конъюгата происходит в ободочной кишке.

Дифференциация панкреатической и кишечной мальабсорбции

Дифференциальная диагностика интестинальной и панкреатической причин синдрома мальабсорбции основана на учете клинических симптомов и проведении исследований, включающих эндоскопию, биопсию и радиологические методы. Биохимические исследования клинически значимы в определении специфических дефицитных состояний и для мониторинга ответной реакции на лечение. Они не являются достаточно специфичными для исключения других более инвазивных исследовательских процедур, хотя могут помочь в установлении причин мальабсорбции.

ОЦЕНКА ПИТАНИЯ

Оценка состояния пациентов с предполагаемым нарушением питания основывается на:

- истории болезни;
- клиническом обследовании;
- лабораторных исследованиях, в том числе биохимических.

История болезни

При оценке состояния питания пациентов нужно обращать внимание на изменение массы тела, слабое заживление ран или увеличенную предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Возможность дать подробную характеристику пищевого режима — один из наиболее важных разделов в оценке питания. Пищевой дневник может включать детальную запись поступлений пищи и питья у пациентов за 7 дней. Однако обычно информацию о пищевом режиме пациентов получают при их опросе. В зависимости от характера предполагаемых заболеваний вопросы о характере питания могут иметь свои особенности. Так, например, у пациентов с повышенным риском ИБС превалировать должны вопросы о поступлении насыщенных жиров.

Клиническое обследование

Простые антропометрические измерения включают определение роста, массы тела, окружности руки и толщину кожной складки.

Точные данные о росте и весе являются наиболее важными признаками общего пищевого состояния на всех стадиях жизни — от рождения до старости. Однако очень часто эти сведения слабо представлены в историях болезни.

Индекс массы тела (вес в кг поделенный на рост в метрах) — чувствительный показатель состояния питания, за исключением пациентов с отеками. Окружность бицепса является показателем скелетной мышечной массы, в то время как толщина кожной складки характеризует уровень жиров в организме. Кроме того, дополнительное клиническое обследование кожи, волос, зубов, слизистых оболочек может выявить симптомы нарушения питания.

Биохимические обследования

В дополнение к истории болезни и клиническому обследованию для определения статуса питания у пациентов применим ряд биохимических исследований. Каждое из этих направлений в отдельности не может дать удовлетворительных оценочных результатов.

К часто используемым биохимическим тестам относятся:

- **Белок крови.** Концентрация сывороточного альбумина — широко применяемый, но не чувствительный индикатор белкового пищевого статуса. На этот показатель влияют многие другие, непищевые факторы, такие, как заболевания почек и печени, гидратация пациентов. Концентрация альбумина в сыворотке быстро снижается при метаболическом ответе на травму, и это снижение может ошибочно приниматься за проявление нарушенного питания.

- **Концентрация глюкозы крови.** Этот показатель поддерживается на стабильном уровне даже при длительном голодании. В период голодания и при дефиците углеводов развивается кетоз. Гипергликемия часто регистрируется как часть метаболического ответа на повреждение.
- **Липиды.** Уровни триглицеридов плазмы, измеренные натощак, в определенной мере свидетельствуют о метаболизме жиров, но этот показатель подвержен влиянию различных метаболических процессов. Определение уровней жирных кислот необходимо при подозрении на специфические дефицитные состояния. При оценке мальабсорбции качественно и количественно может определяться жир каловых масс.

В отличие от клинической оценки общего состояния биохимические тесты играют ключевую роль в идентификации избыточного или недостаточного поступления специфических компонентов пищи. Клинически значимыми являются исследования крови и мочи. Такие исследования включают определение витаминов и биогенных элементов. Некоторые методы позволяют непосредственно измерять уровень витаминов в крови, другие основаны на том, что многие витамины являются кофакторами ферментов. Эта последняя группа методов может помочь в идентификации развернутых дисвитаминозов, тогда как для диагностики незначительных дефицитных состояний и определения избытка поступающих веществ необходимы количественные измерения витаминов (табл. 61).

Об обеспеченности организма минеральными веществами можно судить по их уровням в крови.

Таблица 61

Методы исследования витаминного статуса организма

Витамины	Лабораторное определение
Водорастворимые витамины	
С (аскорбиновая кислота)	Уровни в плазме или лейкоцитах
В ₁ (тиамин)	Уровни в плазме или определение транскетолазной активности
В ₂ (рибофлавин)	Уровни в плазме или определение глутатионредуктазной активности
В ₆ (пиридоксин)	Уровни в плазме или определения активности АСТ
В ₁₂ (цианкобаламин)	В ₁₂ в сыворотке, клинический анализ крови

Витамины	Лабораторное определение
Фолиевая кислота (B_9)	B_9 в сыворотке, клинический анализ крови
Ниацин (B_5 , PP)	Определение метаболитов ниацина в моче
Жирорастворимые витамины	
A (ретинол)	Определение витмина A в сыворотке
D (холекальциферол)	Определение 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке
E (токоферол)	Определение витамина E в сыворотке
K (фитоменадион)	Определение протромбинового времени

Предоперационная оценка питания

Оценка и коррекция состояния питания пациента — важный компонент предоперационной подготовки. Тактика ведения пациентов во многом определяется состоянием питания (рис. 142).

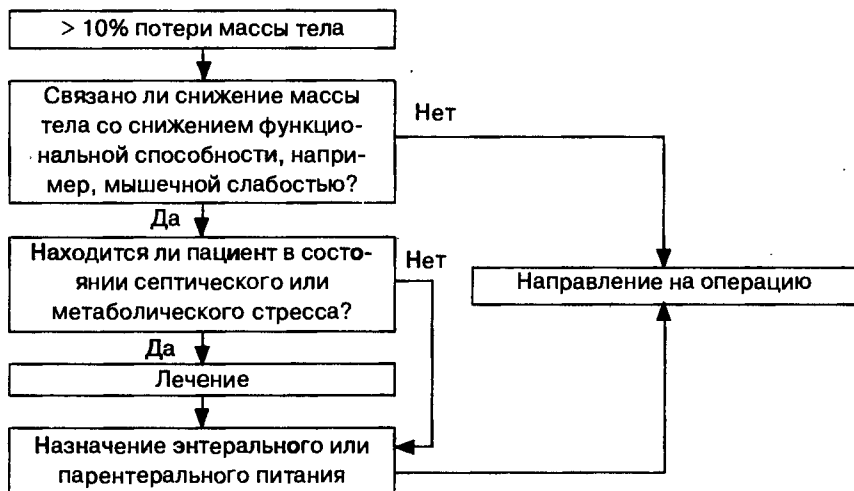


Рис. 142. Выбор пациентов для предоперационной коррекции питания

Оценка состояния питания

- Оценка состояния питания важна для каждого пациента.
- Нарушение питания — это частое состояние, отражающее неадекватное поступление любого нутриента или нутриентов с пищей.
- История жизни и болезни, клиническое обследование, лабораторные исследования дополняют друг друга.
- В диагностике пищевых дефицитных состояний и в мониторинге пациентов, нуждающихся в пищевой коррекции (поддержке) могут применяться различные биохимические исследования.

КОРРЕКЦИЯ ПИТАНИЯ (ПИЩЕВАЯ ПОДДЕРЖКА)

Коррекция питания (пищевая поддержка) включает различные мероприятия — от простого совета по диетологии до длительного тотального парентерального питания. Между этими процедурами находится целый спектр клинических состояний и соответствующих форм коррекции питания (пищевой поддержки) (рис. 143).

Ожирение	Запор	Непереносимость лактозы	Целиакия	Пернициозная анемия	Тяжелая анемия и малигнизация	Сепсис
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Снижение калоража	Растительная диета	Пищевые ограничения	Безглютеновая диета	Инъекции В ₁₂	Энтеральное питание	Парентеральное питание

Рис. 143. Коррекция питания (пищевая поддержка)

При перемещении по этой шкале вправо возрастает тяжесть заболевания и соответственно степень коррекции, что требует лабораторного контроля. Клинико-биохимические исследования играют важную роль в диагностике некоторых нарушений, требующих специальных мер по коррекции питания, например при сахарном диабете, железодефицитной анемии и гиперлипидемии, но существенно большую роль эти исследования играют в мониторинге пациентов, подвергавшихся различным формам пищевой коррекции.

СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПИЩЕВОЙ ПОДДЕРЖКИ

Оценка пищевых потребностей для пациентов — очень специфическая задача, но могут быть сделаны некоторые обобщения. Сбалансированная смесь нутриентов (питательных веществ) должна быть

адекватной для обеспечения анаболических процессов, заживления ран и компенсации патологических потерь.

Энергия

Энергетические потребности пациентов могут рассчитываться с помощью уравнения Харриса-Бенедикта (рис. 144).

Мужчины

Энергетические	= 66,5	+	13,8 (вес в кг)
потребности		+	5,0 (рост в см)
(ккал/день)		-	6,8 (возраст в годах)

Женщины

Энергетические	= 655,0	+	9,6 (вес в кг)
потребности		+	1,8 (рост в см)
(ккал/день)		-	4,7 (возраст в годах)

Рис. 144. Уравнение Харриса-Бенедикта

С помощью этого уравнения рассчитывают базальные уровни энергетических потребностей, которые должны корректироваться с учетом возрастающих потребностей или потерь, описанных выше.

Основным источником энергии в составе пищи являются углеводы и жиры. Окисление глюкозы дает 4 ккал/г, тогда как жиры, окисляясь, дают 9 ккал/г. Необходимый калораж может быть обеспечен введением пациентам только углеводов, но смесь углеводов и жиров более физиологична, так как обеспечивает снижение объема пищи, что важно для интубационного и парентерального питания.

Азот

Белки и аминокислоты пищи являются основными источниками азота и энергетическим материалом (4 ккал/г). Аминокислоты, кроме того, необходимы для синтеза белков и других азотсодержащих веществ. Обычно рекомендуется, чтобы поступающий белок составлял 10—15% общей энергетической потребности организма. Положительный азотистый баланс может обеспечиваться только тогда, когда поступление энергии как минимум адекватно энергетическим затратам в состоянии покоя. Энергетическую потребность организма можно рассчитывать, исходя из значения экскреции мочевины с мочой (рис. 145).

Витамины и минеральные вещества

Витамины и микроэлементы вместе иногда называют «микронутриентами» не потому, что они имеют ограниченное значение, а потому, что они необходимы в относительно небольших количествах. Рекомендуемые уровни поступления определены для большинства нутриентов, и на них необходимо ориентироваться при составлении соответствующих диет.

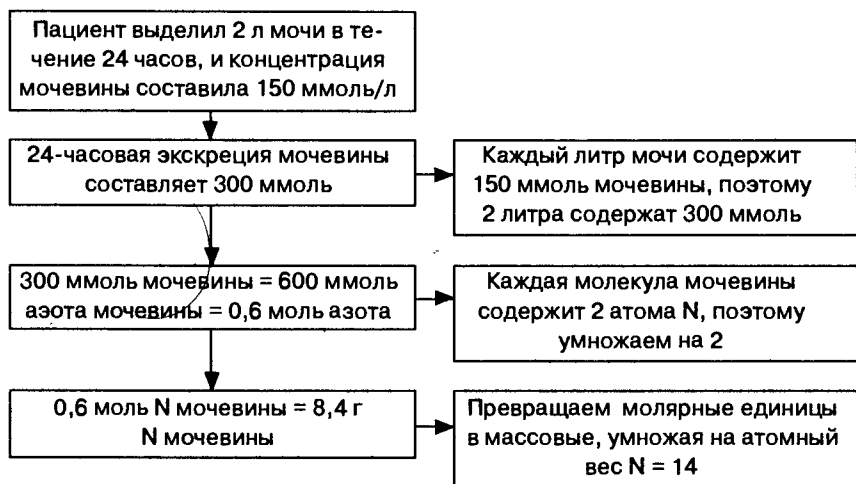


Рис. 145. Оценка азотистого баланса по количеству мочевины в 24 часовом сборе мочи

Пути поступления нутриентов

Пациенты могут получать питание следующими путями:

- пероральное питание;
- интубирование ЖКТ;
- парентеральное питание.

По мере возможности должно применяться пероральное питание. Интубационное питание предполагает использование небольших назогастральных, назодуоденальных и гастростомических трубок. При этом определенная пища гомогенной консистенции может постоянно вводиться пациентам. Питание через трубки обходит проблемы, связанные с патологией ротовой полости, нарушением глотания и анорексией.

Однако интубационное питание также может быть невозможным в связи с проблемами механического порядка, такими, как эзофагальная блокада или эрозия. Рвота и диарея, метаболические нарушения могут быть минимизированы постепенным введением пищи, но иногда эти состояния являются противопоказанием для энтерального питания.

Большинство пациентов, находящихся в клиниках, могут получать пищу либо перорально, либо с использованием энтеральных трубок.

Мониторинг пациентов

Клинический и биохимический мониторинг должны всегда сопровождать любую форму пищевой поддержки. В некоторых случаях применение лабораторно-диагностических методов может ограничиваться измерением уровня глюкозы крови, тогда как при других обстоятельствах, например у пациентов, получающих парентеральное питание, именно лабораторные исследования определяют пищевой режим.

Коррекция питания (пищевая поддержка)

- Пищевая поддержка необходима при широком спектре состояний.
- Пищевая поддержка включает широкий набор действий: от дачи советов по пищевому режиму до парентерального питания.
- Преимущественный порядок назначения коррекции питания выглядит следующим образом: пероральное питание, энтеральное питание, парентеральное питание.
- Внимательное клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг необходимы при осуществлении всех форм пищевой поддержки.

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Обеспечение нутриентами клеток организма представляет собой очень сложный физиологический процесс, включающий эндокринные, экзокринные и другие метаболические функции. Тотальное парентеральное питание полностью игнорирует ЖКТ; при этом нутриенты прямо вводятся в венозный кровоток. Более физиологичным является энтеральное питание пациентов. Парентеральное питание должно проводиться только при невозможности замены этого метода питания другим. Метод парентерального питания не относится к ургентным мероприятиям, поэтому имеется время для консультаций и базовых измерений перед его проведением. При планировании парентерального питания желателен консультативный подход (рис. 146).

Показания к парентеральному питанию

Пациентам, не способным есть или адекватно абсорбировать пищу из ЖКТ, необходимо назначать парентеральное питание. Ситуации, при которых возникает эта необходимость, включают:

- воспалительные заболевания кишечника, например болезнь Крона;
- синдром «короткой кишки».

Пути введения

Парентеральное питание может осуществляться следующими путями:

- **Через периферические вены.** Этот путь может успешно применяться в течение короткого периода (1—2 недели).
- **Через центральный венозный катетер.** Этот путь применяется при длительном внутривенном питании. Центральные венозные катетеры могут оставаться у пациентов в течение нескольких лет, если введены правильно.

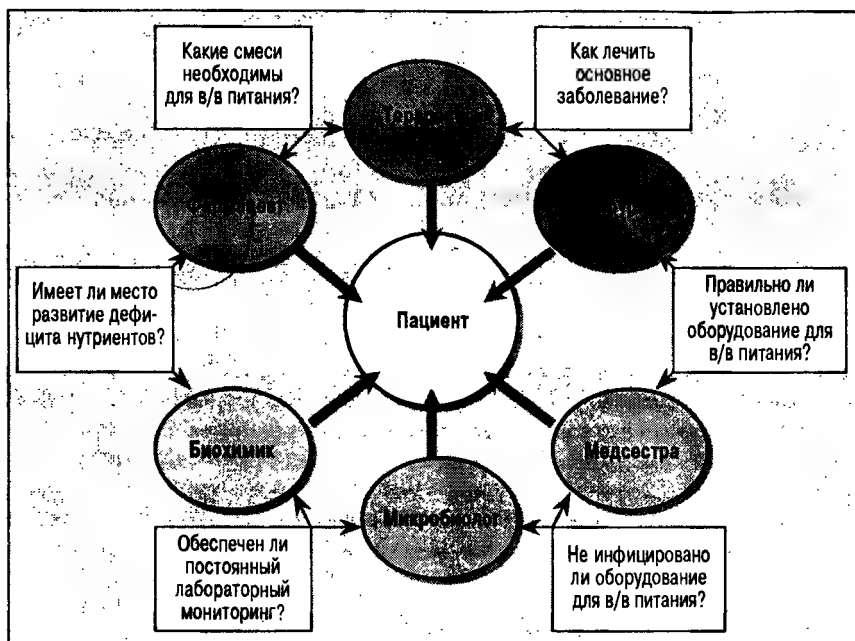


Рис. 146. Консультативный подход к назначению парентерального питания

Хотя большинство реципиентов находится в больничных условиях, многие пациенты, которым требуется проведение долговременного парентерального питания, могут получать его и в домашних условиях. Этим больным устанавливается центральный катетер, через который вводятся питательные жидкости (обычно в ночное время).

Компоненты тотального парентерального питания

Тотальное парентеральное питание, как следует из названия, обеспечивает полное искусственное питание. Адекватный объем жидкости должен содержать энергетические источники, аминокислоты, витамины и микроэлементы. Источником энергии является смесь глюкозы и липидов.

Осложнения

Тотальное парентеральное питание — наиболее экстремальная форма питательной поддержки и может быть связано с рядом осложнений.

У пациента может развиваться септическое состояние, источником которого часто является место введения катетера. Питательные инфузионные жидкости служат хорошей средой для роста бактерий и

грибков, и риск инфицирования возрастает при наличии в организме инородного тела — катетера. Строгое соблюдение правил асептики при установке катетера и его содержании может устранить возможность инфицирования.

Неправильное размещение катетера, также как и внесосудистое введение питательных растворов, также представляет серьезную проблему. Центральный катетер должен устанавливаться под рентгенологическим контролем. Необходимо учитывать при этом возможность эмболии, тромбоза или введения воздуха.

Наиболее частым метаболическим осложнением является гипергликемия. На фоне увеличения уровня стрессорных гормонов, особенно при наличии инфекции, развитие инсулинорезистентности может приводить к повышению уровня глюкозы. Эти метаболические эффекты корректируются применением инсулина. Состав смесей для внутривенного питания должен корректироваться при появлении метаболических нарушений. К ним относятся:

- гипокалиемия;
- гипوماгнемия;
- гипофосфатемия;
- гиперкальциемия;
- кислотно-основные нарушения;
- гиперлипидемия.

При внимательном проведении клинического и биохимического мониторинга во время парентерального питания возможность развития этих нарушений снижается.

Мониторинг пациентов при проведении тотального парентерального питания

В дополнение к исходной оценке состояния пациентов перед проведением парентерального питания необходимо проведение внимательного клинического и биохимического мониторинга за такими пациентами (рис. 147). Это чрезвычайно важно, если парентеральное питание является длительным.

Особое внимание должно быть уделено обеспечению микронутриентами при длительном парентеральном питании, так как дисбаланс в их введении может приводить к развитию соответствующих дефицитных состояний.

Парентеральное питание

- Тотальное парентеральное питание не является ургентной процедурой и должно тщательно планироваться.
- Наиболее эффективным в отношении парентерального питания является консилиумный подход.
- Основными проблемами, возникающими при парентеральном питании, являются сепсис, механические и метаболические осложнения.

- Пациенты, которым проводится общее парентеральное питание, нуждаются во внимательном клиническом и биохимическом наблюдении.

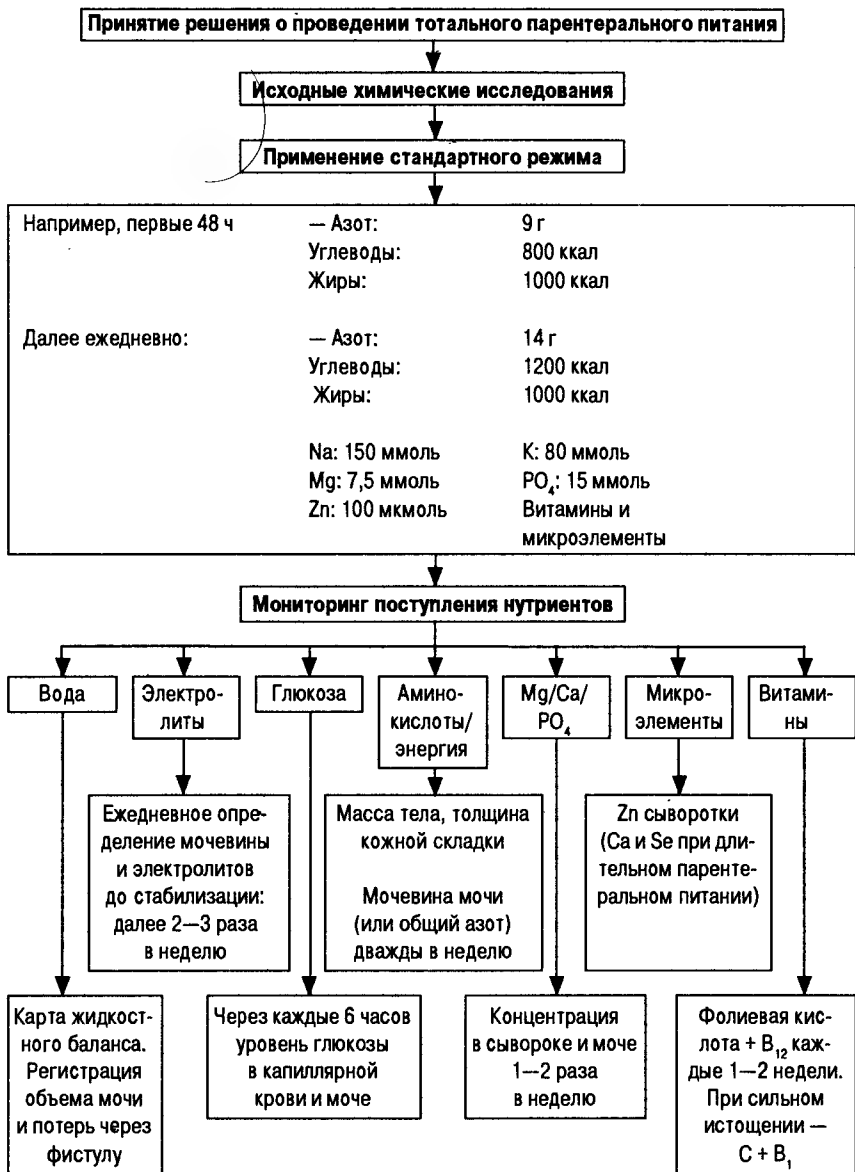


Рис. 147. Внутривенное питание и его мониторинг

ГЛАВА 10.

ТОКСИКОЛОГИЯ И МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Предметом клинической токсикологии является диагностика и лечение острых и хронических отравлений экзогенными веществами. Несмотря на огромное количество лекарственных препаратов в клинической практике больниц и поликлиник используется определенный набор препаратов. Для основных представителей групп лекарственных препаратов существуют методы качественной и количественной детекции.

Определение уровней лекарственных веществ в организме обычно необходимо для диагностики интоксикаций, но эти методы также применимы при мониторинге антидотной или специфической терапии, направленной на снижение эффектов медикаментов и токсинов. Мониторинг лекарственных веществ в биологических жидкостях организма проводится также с целью контроля дозирования препаратов.

ТОКСИКОЛОГИЯ

Токсикология — это наука, занимающаяся изучением отравлений. У пациентов с симптомами отравления диагноз чаще ставится клинически, лабораторное подтверждение требуется реже. Тем не менее, во многих случаях токсикологической практики получение информации от пациентов затруднительно в связи с возможными нарушениями сознания или даже коматозным состоянием пострадавших. В таких случаях применение методов лабораторной диагностики не может быть переоценено.

Вне зависимости от этиологии отравления к обязательным биохимическим исследованиям, проводимым во всех случаях предполагаемого отравления, относятся:

- Определение уровня мочевины и электролитов в сыворотке, проведение тестов функции печени и почек.
- Определение уровня глюкозы крови для исключения гипогликемии.
- Определение газов крови для оценки КОС.

Другие биохимические тесты, имеющие клиническое значение в диагностике и мониторинге специфических отравлений, представлены в таблице 62.

**Лекарственные вещества и яды, в диагностике отравлений которыми
применяются биохимические тесты**

Лекарственное вещество/ яд	Биохимический тест
СО	Карбоксигемоглобин крови
Кокаин	Креатинкиназа сыворотки, миоглобин мочи
Дигоксин	Дигоксин и калий сыворотки
Этиленгликоль	Газы крови, кальций сыворотки
Инсулин	Глюкоза крови
Железо	Железо сыворотки
Метанол	Газы крови
Фосфорорганические соединения	Холинэстераза сыворотки
Дапсон, окисляющие агенты	Метгемоглобин крови
Парацетамол	Парацетамол и тесты функций печени
Салицилат	Салицилат и газы крови
Теофиллин	Теофиллин и калий сыворотки

Диагностика отравлений

Немного признаков или симптомов, имеющих место у пациентов, могут быть специфичными для каких-либо отравлений лекарственными веществами или ядами. Часто пациенты, поступающие в клинику, находятся в коме. У таких пациентов в моче может определяться содержание лекарственного вещества, но его наличие будет свидетельствовать только о том, что это вещество принималось, но оно не будет свидетельствовать о тяжести передозировки. Однако часто нет необходимости знать концентрацию лекарственного вещества в крови и моче, так как эта информация не влияет на тактику лечения пациента.

Измерение уровней лекарственных веществ

К лекарственным веществам, измерение которых проводится в клинике, относятся СО, дигоксин, этанол, железо, литий, парацетамол, фенobarбитон, хинин, салицилат и теофиллин. Основная цель определения лекарственного вещества состоит в прогнозировании развития интоксикации. Концентрация лекарственного

вещества в плазме или крови является значимым критерием в оценке тяжести отравления.

Время, необходимое для выздоровления пациента, зависит от периода полураспада (или полужизни) лекарственного вещества (рис. 148).

Концентрация препарата
в плазме (мкмоль/л)

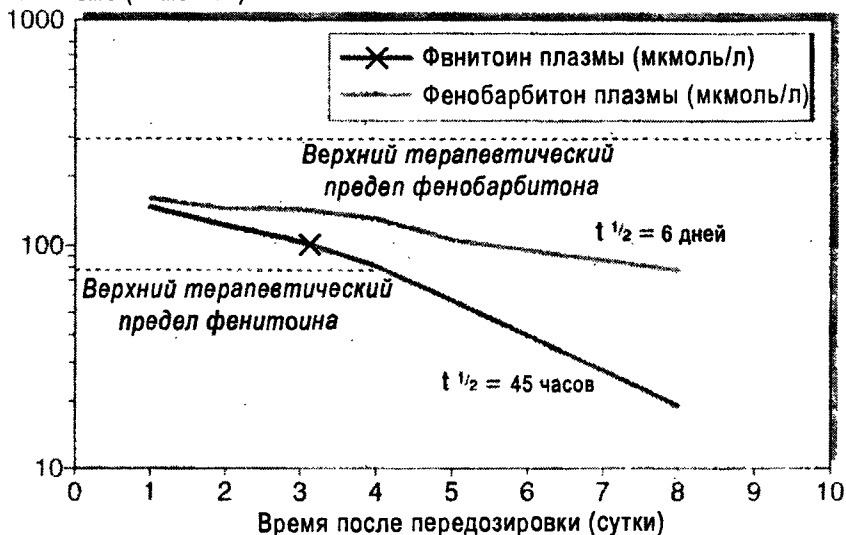


Рис. 148. Различная скорость элиминации фенитоина и фенобарбитона из плазмы

К другим показаниям для определения лекарственных веществ в биологических жидкостях относятся:

- дифференциальная диагностика комы;
- подтверждение смерти мозга;
- мониторинг злоупотребления лекарственными веществами;
- исследование предполагаемых преднамеренных отравлений.

Лечение

Большинство случаев отравлений лечится консервативно. Лечение направлено на устранение симптомов интоксикации. Сами лекарственные вещества метаболизируются и выводятся путем почечной экскреции.

При наличии печеночной или почечной недостаточности могут проводиться активные терапевтические мероприятия, такие, как гемодиализ или гемоперфузия. Эти меры применяются при отравле-

ниях небольшой группой лекарственных веществ и ядов — салицилатами, фенобарбитоном, теofilлином, этанолом, метанолом, этиленгликолем и литием. При проведении указанных мероприятий необходимо следить за концентрацией лекарственных веществ в плазме.

Для некоторых лекарственных веществ существуют антитоды (табл. 63). Эти вещества не должны вводиться до тех пор, пока четко не будет установлен диагноз отравления.

Таблица 63

Антитоды

Яд	Противоядие
Бета-блокаторы	Глюкагон
Цианид	Дикобальта эдетат
Дигоксин	Антидигоксиновые антитела
Эфедрин/теofilлин	Пропранолол
Флуориды	Глюконат кальция
Тяжелые металлы	Хелатирующие агенты
Нитраты/дапсон	Метиленовая синь
Опиаты	Налоксон
Фосфорорганические соединения	Атропин /пралидоксим
Этиленгликоль	Глюконат кальция, этанол
Парацетамол	N-ацетил-цистеин
Салицилаты	Натрия бикарбонат
Антикоагулянты	Витамин К

ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ ОТРАВЛЕНИЙ

Парацетамол

Парацетамол в основном метаболизируется в печени путем конъюгирования с глюкуроновой и серной кислотой; небольшое количество парацетамола метаболизируется цитохромами до N-ацетил-*p*-бензохинонимина. Это вещество токсично, но небольшие его количества, образующиеся в норме, инактивируются глутатионом. Большие количества токсичного метаболита образуются при передозировке парацетамола и, если имеющийся уровень глутатиона недостаточен для детоксикации этого метаболита, возможно развитие поражения печени. Это поражение вызывается связыванием бензохинонимина тиоловых групп цистеиновых остатков внутриклеточных бел-

ков, интенсификацией перекисного окисления липидов и активацией макрофагов гепатоцитов. Обычно, но не всегда, у пациентов с гепатонекрозом может развиваться почечная недостаточность. Пациенты различаются степенью предрасположенности к токсическим эффектам парацетамола, которая увеличивается при хроническом употреблении ферментиндуцирующих агентов, таких, как алкоголь и антиконвульсантные препараты.

Токсические эффекты может вызывать однократный прием 10 г парацетамола.

Ранние симптомы отравления парацетамолом неспецифичны и включают анорексию, тошноту и рвоту (нарушения сознания не характерны для этого состояния). При тяжелой передозировке симптомы гепатотоксичности развиваются между 24 и 48 часами после приема препарата и проявляются гипербилирубинемией, нарушениями в системе свертывания крови, повышением активности трансаминаз сыворотки. Кроме того, может развиваться энцефалопатия. Антидотами парацетамола являются N-ацетил-цистеин и метионин — предшественники глутатиона. При отравлении парацетамолом прогностическое значение имеет определение уровней препарата в плазме, соотношенное со временем приема (рис. 149).

Парацетамол плазмы
(ммоль/л)

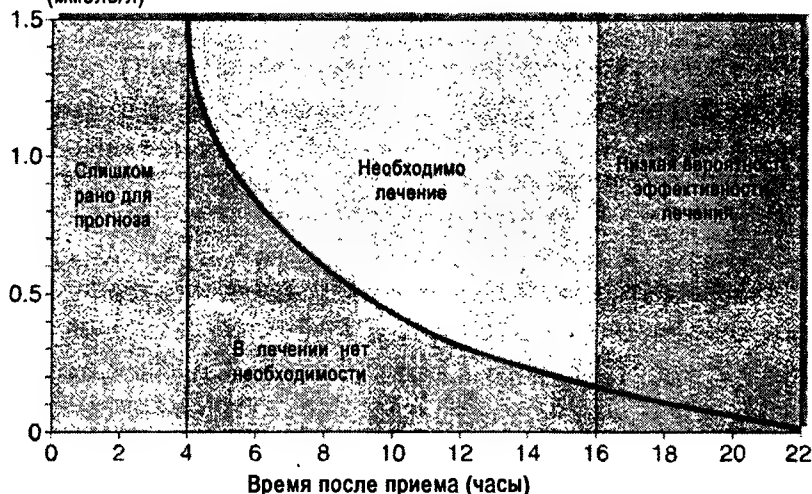


Рис. 149. Прогностическое значение концентрации парацетамола в плазме

Поступившим в клинику пациентам в течение первых 4-х часов должен быть проведен желудочный лаваж. Уровни парацетамола в

плазме при интоксикации наиболее показательны при их определении в период между 4 и 12 часами после приема препарата. Максимальный эффект лечения может быть достигнут, если оно проводится в первые 10 часов после приема парацетамола, хотя лечение эффективно, если оно проводится и в период до 24—30 часов от времени приема.

N-ацетил-цистеин вводится внутривенно, метионин может приниматься перорально.

Салицилаты

Верхний предел терапевтической дозы салицилатов составляет 350 мг/л. Клиническая картина передозировки средней тяжести развивается при уровнях салицилатов в сыворотке 500—750 мг/л, тогда как уровни, превышающие 750 мг, приводят к тяжелой интоксикации.

Клинические симптомы передозировки средней тяжести включают тошноту, рвоту, углубленное дыхание, повышение температуры тела, потливость и гипокалиемию. Нарушение сознания не характерно для передозировки средней тяжести, оно наблюдается при тяжелой передозировке, когда наблюдаются кетоз, тяжелая дегидратация и судороги.

За развитие многих клинических симптомов ответственны метаболические эффекты салицилатов. К этим эффектам относится разобщение окислительного фосфорилирования, приводящее к увеличению продукции CO_2 и потребления O_2 . Это вместе с непосредственным стимуляторным эффектом салицилата на дыхательный центр приводит к учащению дыхания и метаболическому алкалозу. Компенсаторно увеличивающаяся ренальная экскреция бикарбонатов лимитирует изменения pH. У некоторых пациентов, в частности у детей и взрослых с тяжелой степенью отравления, значение pH крови может снижаться ниже нормального уровня в результате метаболического ацидоза. Развитие метаболического ацидоза в этих случаях связано с увеличением образования лактата в результате разобщения окислительного фосфорилирования, усилением липолиза, приводящего к увеличенной продукции кетонных тел, и ингибированием метаболизма углеводов, вызванного накоплением кислотных метаболитов цикла Кребса.

Дегидратация пациентов вызывается рядом причин. Они включают рвоту, приводящую к потерям секретов ЖКТ, увеличенную экскрецию воды и электролитов почками в результате метаболического алкалоза.

Лечение включает желудочный лаваж в период первых 24 часов после приема препарата, так как салицилат может оставаться не всосавшимся в ЖКТ в течение длительного периода. Салицилат частично конъюгируется в печени, а также выделяется в неизмененном виде почками. Салициловая кислота является слабой кислотой, поэтому

при значениях pH, близких к 6,0, вещество находится в неионизированной форме. В такой форме салицилат фильтруется гломерулами и частично реабсорбируется в почечных канальцах (ионизированный салицилат обладает меньшей способностью к реабсорбции). Экскреция салицилата увеличивается в 4 раза при pH 8,0 (по сравнению с pH 7,0): это необходимо использовать для увеличения pH мочи у пациентов с передозировкой салицилатов. Такое увеличение pH достигается внутривенным введением бикарбоната натрия, дополняющим инфузионную терапию у дегидратированных пациентов (рис. 150).

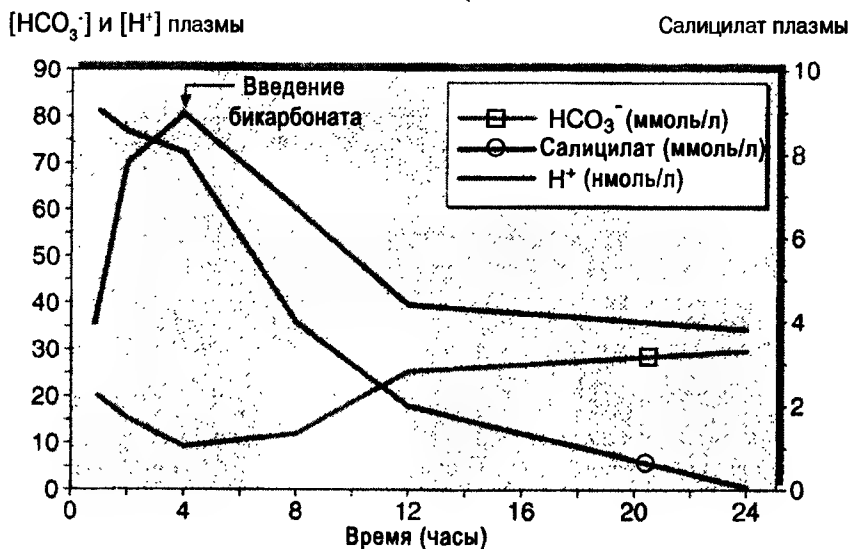


Рис. 150. Введение бикарбоната при передозировке салицилата

Коррекции подлежат и потери калия. Пациентам с тяжелым отравлением показано проведение гемодиализа и переливание крови.

Теофиллин

Отравления медленновыводимыми препаратами теофиллина могут приводить к развитию аритмии, гипокалиемии и смерти в течение 24—48 часов после введения. При подозрении на отравление определяются концентрации теофиллина в плазме и проводится мониторинг содержания вещества в течение всего периода лечения. Меры, способствующие выведению препарата, обладают ограниченной эффективностью.

Метанол

Метанол широко используется в качестве растворителя и иногда может потребляться как суррогат этанола. Токсические эффекты ме-

таноло менее выражены, чем у этанола, так как метиловый спирт метаболизируется в формальдегид и муравьиную кислоту. Клинические симптомы отравления включают сильную слабость, рвоту, абдоминальные боли, кому и нарушения зрения. Развивается тяжелый метаболический ацидоз и значительный анионный сдвиг, связанный как с непосредственными эффектами муравьиной кислоты, так и усилением этой кислотой продукции молочной кислоты гепатоцитами. Для интоксикации метанолом также характерно развитие кетоза.

Лечение заключается в коррекции метаболического ацидоза введением бикарбоната, приводящего к угнетению превращения метанола в токсические метаболиты. Также лечение включает выведение метанола диализом, гемодиализом (более эффективным, чем перитонеальный диализ).

Метаболизм метанола может быть угнетен введением в качестве антидота этанола (перорально или внутривенно). Это связано с тем, что окисление метанола осуществляется ферментами, обладающими большей аффинностью к этанолу.

Этиленгликоль

Этиленгликоль представляет собой сладкий на вкус спирт, широко используемый в качестве антифриза в автомобилях. Сам этиленгликоль не является особо токсичным веществом, хотя большие дозы могут приводить к угнетению нервной системы. Токсичность этиленгликоля связана в основном с его метаболитами — гликоальдегидом, щавелевой (оксаловой) кислотой и другими органическими кислотами, образующимися при действии алкогольдегидрогеназы.

Гликоальдегид вызывает угнетение ЦНС и тяжелый метаболический ацидоз с анионным сдвигом. Отложение в тканях оксалатов в виде кальциевых солей могут приводить к поражению таких органов, как сердце и почки. Симптомы отравления включают тошноту, рвоту, атаксию, невнятную речь, судороги и кому. Также могут наблюдаться угнетение дыхания и сердечно-сосудистая недостаточность.

По тем же причинам, на основании которых при отравлении метанолом в качестве антидота используется этанол, этиловый спирт применяется и для предотвращения образования токсических метаболитов при отравлении этиленгликолем.

К лечебным мероприятиям относится желудочный лаваж. Обязательным является мониторинг уровней метанола в сыворотке и показателей кислотно-основного состояния.

Общие поддерживающие мероприятия включают коррекцию ацидоза бикарбонатом и обеспечение адекватного поступления воды. Для усиления выведения этиленгликоля может быть использован гемодиализ.

Барбитураты

Барбитураты используются как снотворные препараты при перидическом приеме и как антиковульсантные средства при длитель-

ном употреблении. При антиконвульсантной терапии возможны случаи передозировки. Симптомы тяжелой передозировки барбитуратов включают подавление церебральных функций, приводящее к коме, угнетению дыхания и сердечно-сосудистой недостаточности. В лечении передозировки барбитуратов важное место занимают методы поддерживающей терапии: стимуляция дыхательной функции, внимательный общий уход. Барбитураты хорошо абсорбируются активированным углем. При тяжелой степени отравления применяются переливание крови и гемодиализ.

Антидепрессанты

Передозировка трициклических антидепрессантов блокирует обратный захват в синапсах норадреналина и серотонина. Антидепрессанты обладают антихолинергическими эффектами и вызывают сердечные аритмии. Симптомы интоксикации развиваются в течение первых 2-х часов после приема препаратов, но могут быть отсроченными до 6 часов. Симптомы включают перевозбуждение, нарушения сознания, галлюцинации; в тяжелых случаях клиническая картина дополняется судорогами и комой. К другим симптомам отравления относятся задержка мочи, запор, лихорадка, гипотензия и метаболический ацидоз. Грозным осложнением может быть отек легких. Уровни антидепрессантов в сыворотке коррелируют со степенью тяжести передозировки.

Лечебные мероприятия включают коррекцию дыхательной функции, контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы и предотвращение судорог.

Угарный газ (СО)

Основным источником угарного газа, приводящего к отравлениям, являются выхлопные газы автомобилей и неполное сгорание природного газа, угля, используемых в быту. Окись углерода (СО) быстро всасывается в легких и прочно связывается с гемоглобином крови — аффинность СО к гемоглобину в 200 раз превышает аналогичный показатель кислорода.

Отравление угарным газом приводит к тканевой аноксии. Клинические симптомы отравления включают одышку, головную боль, потерю сознания, тошноту, рвоту и диарею. В тяжелых случаях угнетается дыхание. Хотя характерной для интоксикации является вишневая окраска кожи и слизистых. Явление это встречается нечасто. При интоксикации может наблюдаться цианоз. В случаях тяжелого отравления развиваются сердечные аритмии, гипотензия и сердечная недостаточность.

Определенное повышение уровня окиси углерода наблюдается у курильщиков, хотя степень этого повышения не такая существенная, как при отравлениях. Показано, что повышенные уровни СО у курильщиков повреждают эндотелий сосудов и являются фактором, predisposing к атеросклерозу.

Лечение отравления состоит в эвакуации пациента от источника СО и даче 100% кислорода для дыхания. Эффективным методом лечения также является гипербарическая оксигенация.

Хронические отравления

Хроническое отравление развивается, когда имеет место постепенное увеличение концентрации лекарственного вещества, превышающей необходимые уровни; обычно такие состояния имеют ятрогенные причины. Определение концентрации лекарственных препаратов в плазме в этих случаях помогает в оценке степени интоксикации.

Отравление может быть следствием взаимодействия лекарственных веществ, которые обладают суммационным действием. Примером такого взаимодействия могут служить алкоголь и бензодиазепины, вещества, которые в отдельности, в зависимости от дозы, не обладают летальными эффектами, но принятые вместе являются довольно частой причиной смерти.

Токсикология

- Диагностика отравлений часто осуществляется клинически. Симптомы отравления могут быть специфическими и неспецифическими.
- Определение мочевины и электролитов в сыворотке, глюкозы и газов крови, выполнение тестов функции печени должны проводиться в каждом случае предполагаемого отравления.
- Анализ специфических лекарственных веществ и ядов необходим нечасто и должен проводиться после консультации с лабораторией.
- При интоксикации салицилатами и парацетамолом определение концентраций веществ в плазме используется с прогностическими целями и должно выполняться всегда.
- При отравлениях проводится общая поддерживающая терапия и специфическое лечение.

ОТРАВЛЕНИЕ МЕТАЛЛАМИ

Отравление металлами — одна из старейших форм отравлений, известных человеку. Однако механизмы токсичности этих веществ установлены недавно. В настоящее время методы диагностики и лечения этих отравлений хорошо отработаны. Симптомы отравлений зависят от количества поступившего и всосавшегося вещества, а также длительности его воздействия. Сами металлы менее токсичны, чем их соли. Органические вещества, в которых металлы ковалентно связаны с углеродом, также могут обладать токсическими свойствами.

Металлы, обладающие токсичностью

Металлы, увеличение содержания которых может давать клиническую симптоматику, приведены в таблице 64.

Таблица 64

Референтные уровни действия и клинические симптомы отравления металлами

Металл	Токсические уровни / показатели токсичности	Клинические симптомы
Мышьяк	> 0,5 мкг/г волос	Диарея, полинейропатия, абдоминальные боли, рвота, шок, кома, почечная недостаточность
Алюминий	> 3 мкмоль/л в плазме — хроническое отравление > 10 мкмоль/л в плазме — острое отравление	Энцефалопатия, остеодистрофия
Кадмий	> 90 нмоль/л крови или > 90 нмоль/24 ч в моче	Повреждение почечных канальцев, заболевания костей, гепатоцеллюлярное повреждение
Свинец	> 2,0 мкмоль/л в крови > 0,72 мкмоль/л в моче	Острое отравление: колики, судороги и кома Хроническое отравление: анемия, энцефалопатия
Ртуть	> 120 нмоль/ммоль креатинина в моче	Тошнота и рвота, нефротоксичность, неврологическая дисфункция
Висмут	> 5 нмоль/л в крови	Острое отравление: почечная недостаточность Хроническое отравление: энцефалопатия

Исключая случайный прием, попытки убийства или самоубийства, большинство отравлений связано с загрязнениями окружающей среды или введением лекарственных препаратов, использованием косметических средств, содержащих соли металлов.

Выделяют три основные клинические эффекта воздействия токсических металлов:

- повреждение почечных канальцев;
- эрозии желудочно-кишечного тракта;
- неврологические нарушения.

Диагностика

Диагностика отравлений металлами включает измерения:

- уровней металлов в плазме или цельной крови;
- экскреции металлов с мочой;
- ассоциированных биохимических отклонений, связанных с токсичностью.

Для измерения уровней содержания металлов могут использоваться цельная кровь, плазма, сыворотка или моча. В некоторых случаях для измерения концентраций металлов могут использоваться другие ткани, например волосы.

Лечение отравлений металлами

Как и в большинстве случаев отравлений, лечение заключается в удалении источника металла, усилении элиминации токсического вещества из организма и в коррекции нарушенных физиологических или биологических механизмов. Устранение источника может заключаться в удалении человека из загрязненного рабочего места, прекращении применения металлосодержащих препаратов, косметики. Выведение тяжелых металлов осуществляется введением хелатирующих агентов, которые связывают ионы и экскретируют их с мочой.

Связывание металлов в плазме приводит к выведению ионов из тканей. Однако удаление ионов из мозга и костей требует более длительного времени.

Структура и механизм действия двух хелатирующих агентов показаны на рис. 151.

Характеристика основных металлов, обладающих токсическими свойствами

Алюминий

Алюминий плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Этот металл применяется как антацидный препарат у больных с диспепсией. Таблетка такого препарата может содержать до 500 мг алюминия: уровни алюминия в водных препаратах могут варьировать и составлять менее 50 и более 1000 мкг/л, что потенциально опасно для пациентов, находящихся на почечном диализе. В этих случаях алюминий может поступать в организм через диализную мембрану, минуя механизм кишечного всасывания. Для удаления загрязняющих металлов при диализе может использоваться вода. Острое отравление алюминием встречается крайне редко. Отравление у пациентов с дисфункцией почек приводит к заболеваниям костей (алюминиевая остеодистрофия) и постепенному угнетению функций мозга (диализная деменция).

Диагностика интоксикации проводится определением уровня алюминия в образцах плазмы (табл. 64). Также применяется определение уровня алюминия в биоптате костей; уровни, превышающие 100 мкг/г сухого веса, свидетельствуют о накоплении металла в организме.

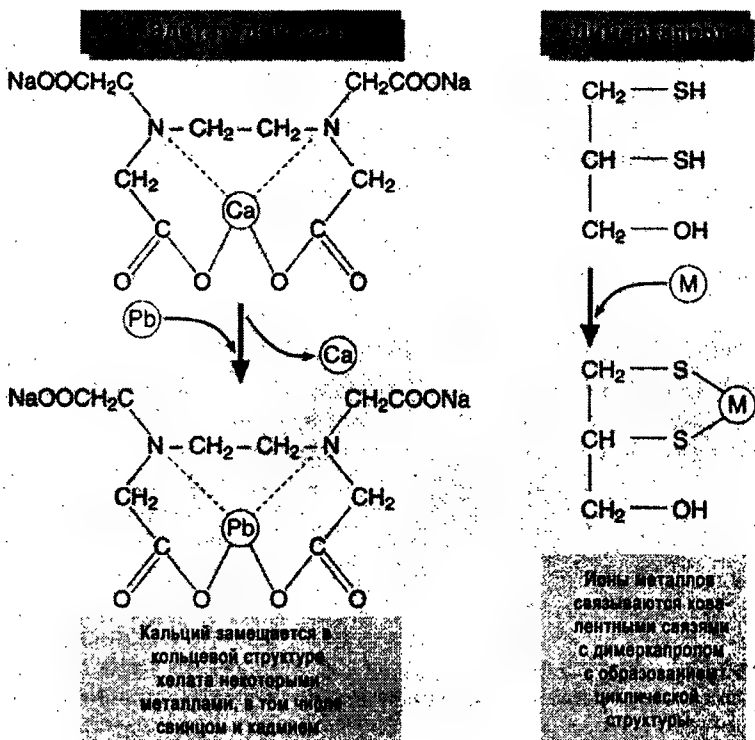


Рис. 151. Структура и механизм действия хелатирующих агентов

При отравлениях экскреция алюминия может быть усилена применением хелатирующего агента десферриоксamina.

Мышьяк

Мышьяк никогда не встречается как свободный элемент, а в виде ионов As³⁺ и As⁵⁺ входит в состав некоторых инсектицидов. Острая интоксикация мышьяком приводит к развитию рвоты и сильных абдоминальных болей с развитием шока. Хроническое отравление проявляется устойчивой диареей, дерматитом и полинейропатией.

Лучшим свидетельством хронического отравления мышьяком является анализ на наличие мышьяка в волосах. Уровень > 0,5 мкг/л мышьяка в волосах свидетельствует о значительном накоплении элемента. Определение мышьяка в моче также имеет диагностическое значение в оценке степени интоксикации.

Лечение острого и хронического отравления мышьяком состоит в поддерживающей терапии и усилении экскреции с помощью димеркапрольных хелатирующих агентов и N-ацетил-пеницилламина. При почечной недостаточности мышьяк может удаляться гемодиализом.

Кадмий

Хроническое отравление кадмием развивается у рабочих, контактирующих с парами кадмия. Симптомами отравления являются поражение почек, заболевания костей и в меньшей мере поражения печени. При этом состоянии может усиливаться процесс образования камней в почках.

При диагностике часто используются индикаторы поражения почек, в частности β_2 -микроглобулин в моче. Определение кадмия в крови и моче дает объективные свидетельства степени отравления. В некоторых случаях может применяться определение содержания кадмия в биоптате почки.

Лечение хронической кадмиевой интоксикации состоит в удалении металла из организма. Применение хелатирующих агентов не рекомендовано, так как мобилизация кадмия может вызвать повреждение почек.

Основным источником поступления кадмия в организм большинства населения является табачный дым: у курильщиков уровень кадмия в крови вдвое превышает уровни некурящего населения.

Свинец

Неорганический свинец издавна известен своими токсическими свойствами, хотя острое свинцовое отравление встречается редко. Хроническое отравление связано с промышленным использованием свинца; свинец может поступать из водопроводных труб, при съедании свинецсодержащих красок или земли детьми (извращенный вкус). Хроническое отравление также связано с загрязнением воздуха продуктами сгорания топлива, содержащими органический свинец. В ЖКТ у взрослых всасывается только 5—10% свинца, но у детей уровень всасывания выше.

Отравление свинцом вызывает анемию, а также проявляется нарушением функции печени, почек и ЦНС. Следствием отравления органическим свинцом чаще всего являются неврологические нарушения, тогда как неорганический свинец приводит к запору, абдоминальным коликам, анемии и нарушениям периферических и моторных нейронов. В тяжелых случаях развивается энцефалопатия с судорогами и комой.

Биохимические доказательства свинцового отравления заключаются в обнаружении повышенных уровней протопорфиринов в эритроцитах, что связано с ингибированием свинцом ряда ферментов синтеза гема (рис. 152). Одним из клинических симптомов отравления свинцом является голубая кайма на деснах.

Свинец определяют в цельной крови или в моче (табл. 64). Экскреция свинца может усиливаться применением хелатирующих агентов Na, Ca-ЭДТА, димеркапрола или N-ацетил-пенициллина. Введение этих препаратов может быть длительным в связи с необходимостью устранения отложений свинца из костей.

Ртуть

Отравление ртутью может быть острым и хроническим и вызывается испарениями ртути, неорганическими солями и органическими формами, такими, как метилированная ртуть. Металлическая ртуть относительно нетоксична при проглатывании, но пары ртути обладают высокой острой токсичностью. Симптомами отравления являются респираторный дистресс и металлический привкус во рту.

Наиболее частые причины хронических отравлений связаны со всасыванием солей ртути (особенно каломели) через кожу из порошков, пудр и других форм. Симптомы отравления включают тошноту и рвоту, мышечный тремор, симптомы поражения ЦНС и почек. Диагностика состоит в определении концентрации ртути в крови и моче (табл. 64). Длительный мониторинг рекомендован для наблюдения за состоянием лиц, работающих со стоматологической амальгамой, при этом в качестве объекта исследования могут использоваться волосы и ногти.

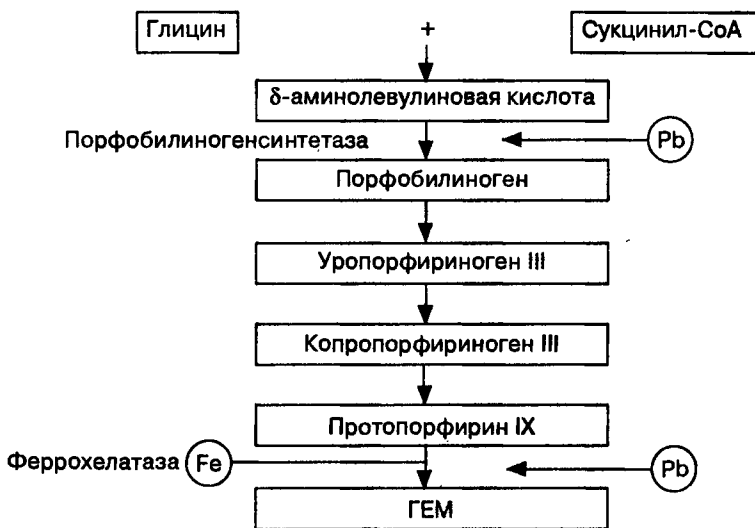


Рис. 152. Влияние свинца на синтез гема

Свинец ингибирует порфобилиногенсинтетазу и включение Fe^{2+} в гем, результатом чего является повышение уровней δ -аминолевулиновой кислоты, копропорфирина в моче и протопорфирина в эритроцитах.

Лечение острого отравления состоит в применении димеркапрол-хелатирующих агентов, которые экскретируются с желчью и мочой. Хроническое отравление лучше поддается лечению N-ацетил-пеницилламином, если не спровоцирована функция почек.

Токсикология

- Отравление тяжелыми металлами – одна из причин заболеваний ЖКТ, почек и ЦНС.

- В диагностике отравлений применяется определение уровней металлов в крови и моче.
- Лечение острых отравлений заключается в применении хелатирующих агентов.

АЛКОГОЛЬ (ЭТАНОЛ)

Злоупотребление алкоголем (этанолом) — основной фактор, способствующий заболеваемости и смертности во многих странах. Алкоголь — это вещество, рецепторы для которого в организме отсутствуют. Механизмы, которыми он оказывает неблагоприятное влияние на клетки и органы, хорошо не изучены, но предполагаемые эффекты суммированы в таблице 65.

Таблица 65

Влияние этанола на органы и системы

Система	Интоксикация	Эффекты
ЦНС	Острая	Дезориентация → кома
	Хроническая	Амнезия, психозы
ССС	Хроническая	Кардиомиопатия
Скелетная мускулатура	Хроническая	Миопатия
Слизистая желудка	Острая	Раздражение, гастрит
	Хроническая	Изъязвление
Печень	Хроническая	Ожирение печени → цирроз, снижение устойчивости к ксенобиотикам
Почки	Острая	Повышенный диурез
Кровь	Хроническая	Анемия, тромбоцитопения
Семенники	Хроническая	Импотенция

Метаболизм этанола

Этанол метаболизируется до ацетальдегида двумя основными путями (рис. 153).

Алкогольдегидрогеназный путь включается, когда концентрация алкоголя в крови достигает 1—5 ммоль/л. При превышении этого

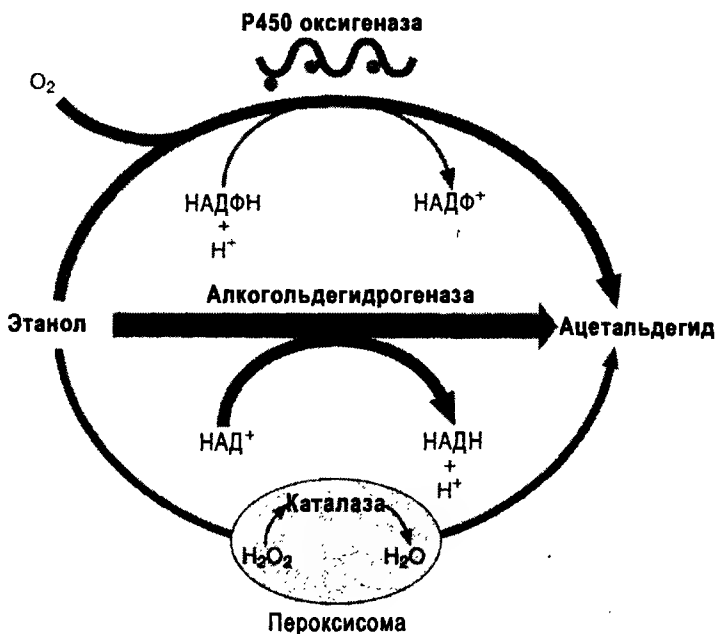


Рис. 153. Метаболизм этанола

уровня этанол метаболизируется микросомальной Р-450-системой. Хотя конечным продуктом обоих путей является ацетальдегид, побочные эффекты, индуцируемые Р-450, могут быть более существенными. Метаболизм и экскреция этанола в норме у мужчин весом 70 кг показаны на рисунке 154.

Острое алкогольное отравление

Эффекты избыточного приема алкоголя делятся на две группы:

- непосредственно связанные с содержанием алкоголя в крови, такие, как кома;
- связанные с метаболическими эффектами длительного повышения концентрации этанола.

Относительный вклад этанола в развитие комы, особенно тогда, когда имеет место прием других лекарств или/и травмы головы, труден для идентификации. Лучшим индикатором этого вклада является концентрация этанола в крови. При невозможности такого измерения существенную роль могут играть определение осмоляльности плазмы и расчет осмоляльного интервала. Выход из состояния острого алкогольного отравления происходит достаточно быстро, если у пациента отсутствует почечная или печеночная недостаточность:

выздоровление ускоряется, если печеночный кровоток и оксигенация максимальны. Скорость выведения этанола — дозозависимый процесс: при концентрации 100 ммоль/л этанол выводится со скоростью 10—15 ммоль/ч.

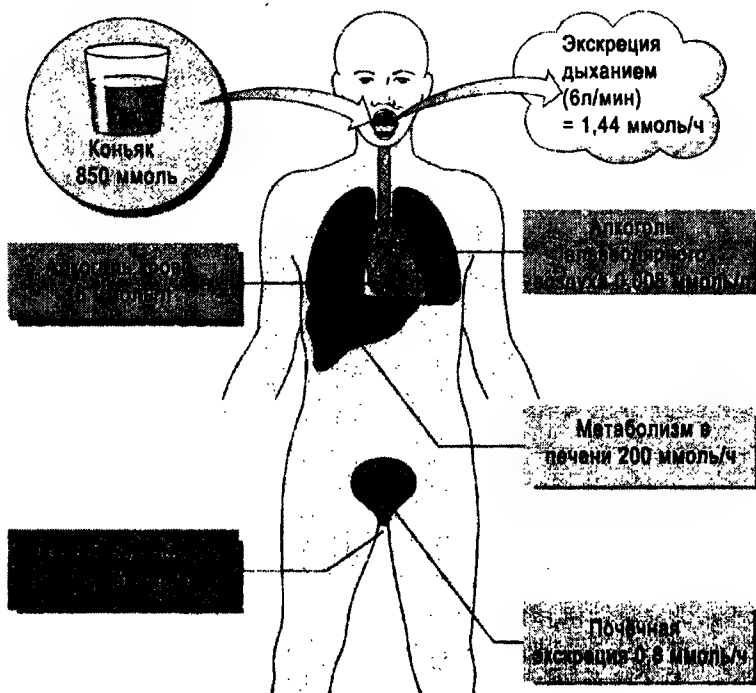


Рис. 154. Метаболизм и экскреция алкоголя

Алкоголь угнетает глюконеогенез, и у некоторых пациентов, особенно с плохим питанием, может развиваться гипогликемия в течение 6—36 часов после приема алкоголя. У некоторых таких пациентов может развиваться алкогольный кетоацидоз.

Хроническое отравление алкоголем

Большинство эффектов хронического злоупотребления алкоголем связано с токсичностью ацетальдегида и/или недостаточностью одного или нескольких гомеостатических и анаболических механизмов в печени. Одним из ранних признаков хронического алкоголизма является гепатомегалия. Это состояние развивается в результате накопления триглицеридов в связи с увеличением их синтеза из углеводов и снижением синтеза белков. Продолжительное поступление высоких доз алкоголя может вызывать такие последствия:

- нарушенную глюкозотолерантность и сахарный диабет;
- гипертриглицеридемию;
- цирроз печени с последующим снижением концентрации альбумина в сыворотке;
- портальную гипертензию, приводящую к расширению эзофагальных сосудов;
- дефекты системы свертывания крови;
- кардиомиопатию;
- периферическую нейропатию.

Диагностика хронического алкоголизма

Хронический алкоголизм довольно труден для диагностики и обычно диагноз ставится на основании истории болезни. В настоящее время ведется поиск более объективных маркеров этанольного злоупотребления (пока таких высокочувствительных маркеров нет). Однако ряд компонентов крови изменяется при интоксикации и может служить свидетельством хронического алкогольного злоупотребления. Наиболее часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем, определяются такие биохимические изменения, как:

- Гиперурикемия.
- Повышение активности γ -глутамитранспептидазы. Активность фермента повышена у 80% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Это не специфический показатель, так как его увеличение характерно для многих заболеваний печени и индуцируется лекарственными препаратами, такими, как фенитоин и фенобарбитон.
- Повышение уровня триглицеридов в сыворотке.

Имеется ряд других потенциальных маркеров, в частности изоформа трансферрина, отличающаяся дефицитом связанных с ним углеводов. Этот углеводдефицитный трансферрин определяется у более чем 90% пациентов с хроническим алкоголизмом. Методы определения этого маркера еще не нашли широкого применения.

После постановки диагноза хронического алкоголизма определение указанных маркеров применяют в контроле воздержания пациентов от приема алкоголя. Чаще всего с этой целью используется определение активности γ -глутамитранспептидазы.

Для хронических алкоголиков характерен повышенный риск повреждающего действия других веществ. У них высок риск развития заболеваний, связанных с курением, они более предрасположены к отравлениям гепатотоксическими веществами. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, отличаются скоростью метаболизма терапевтических препаратов, поэтому с повышенной осторожностью нужно относиться к назначению им препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P-450.

Алкоголь

- Злоупотребление алкоголем — распространенная клиническая проблема.

- Повышение осмолальности сыворотки и увеличение осмолального интервала могут иметь значение в диагностике острого отравления этанолом.
- Диагностика хронического алкоголизма сложна в реализации.
- Определение активности γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке применяется в диагностике злоупотребления алкоголем и в мониторинге воздержания пациентов от приема алкоголя.

МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Эффект лекарственной терапии в большинстве случаев оценивается по изменениям в клиническом состоянии пациентов. Под **мониторингом лекарственных веществ** понимают измерение их концентрации в биологических жидкостях для оценки адекватности дозировки. Эта процедура имеет особое значение в отношении тех лекарственных препаратов, для которых отсутствуют очевидные признаки эффективности или которые обладают высокой степенью токсичности. Значение мониторинга лекарственных веществ состоит в установлении зависимости между концентрацией лекарственных веществ в плазме и клиническими эффектами.

На рисунке 155 представлен график, отражающий изменения концентрации лекарственного вещества в плазме после введения препарата.

Концентрация лекарственного
вещества в плазме

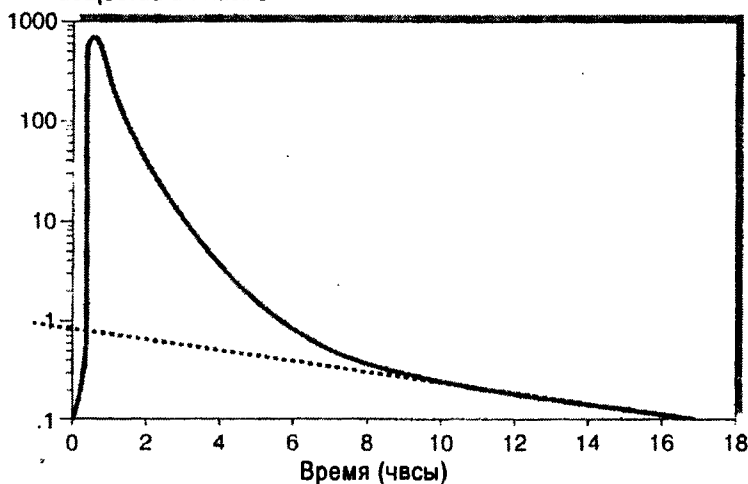


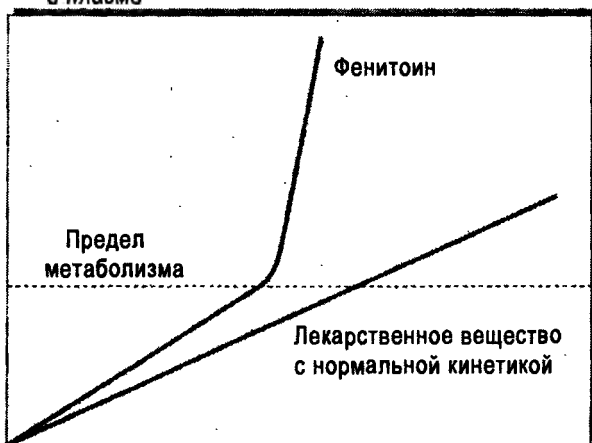
Рис. 155. Концентрация лекарственного вещества в плазме после его введения

Такой график может давать ценную информацию, в частности о периоде полураспада лекарственного вещества ($t_{1/2}$) и объеме распределения. График может применяться для установления правильности дозировки при однократном введении.

После приема нескольких одинаковых доз уровень препарата в плазме находится в устойчивом состоянии, при котором концентрации лекарственного вещества колеблются между пиковыми и минимальными значениями. Время, необходимое для достижения такого устойчивого состояния, обычно составляет около пяти периодов полураспада лекарственного вещества. В этом устойчивом состоянии наиболее четко определяется зависимость между дозой и эффектом.

Для большинства лекарственных веществ характерна линейная зависимость между дозой и уровнем вещества в плазме. Однако для некоторых веществ, например фенитоина, характерна нелинейная кинетика (рис. 156).

Концентрация препарата
в плазме



Доза препарата

Рис. 156. Нелинейная кинетика фенитоина

Отбор образцов для мониторинга лекарственных веществ

Концентрации лекарственных веществ в плазме и слюне постоянно изменяются в течение всего периода лечения, поэтому для сравнения различных режимов лекарственной терапии необходимо проведение определенной стандартизации. При отборе проб для мониторинга важно:

- узнать у пациента о восприимчивости к препарату;
- проверить наличие взаимодействующих лекарственных веществ;

- отметить дозу и время последнего введения препарата;
- взять образец в определенное время.

Лучшим временем для взятия образца является время, предшествующее очередному введению препарата. Обычно в это период идентифицируется нижний уровень концентрации.

Интерпретация данных

Полученные при измерении уровней лекарственных веществ данные требуют правильной интерпретации. Если измеренные концентрации ниже ожидаемых уровней, наиболее частой причиной этого может быть невосприимчивость пациента. Определение более высоких уровней препарата, отличающихся от ожидаемых, в отсутствие увеличения дозировки может быть результатом параллельно проводимой терапии другими препаратами или быть следствием нарушенной функции печени или почек. Увеличенные концентрации лекарственных веществ могут также быть следствием их кумулятивных эффектов.

Обычно лекарственные препараты применяются в дозировках, обеспечивающих максимальный терапевтический эффект при минимальной токсичности. Эти дозировки имеют свои референтные уровни, адекватные для большинства населения. Однако необходимо помнить, что терапевтические уровни для одних пациентов могут оказаться токсическими для других (рис. 157).

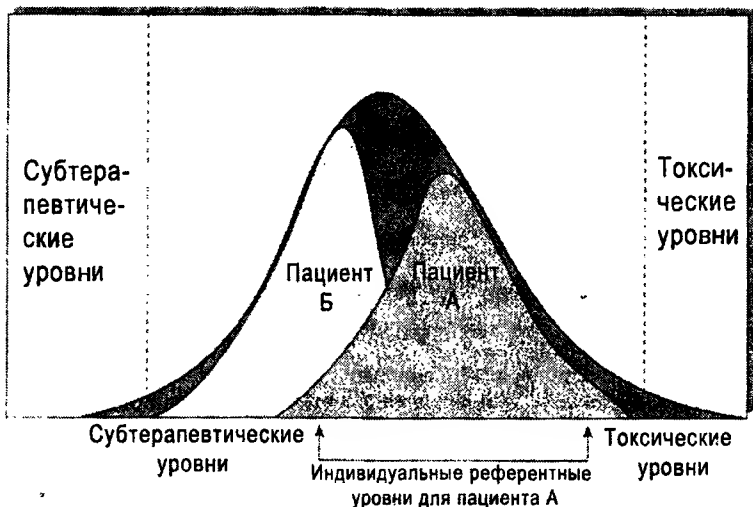


Рис. 157. Референтные уровни терапевтических эффектов наиболее распространенных лекарственных веществ

Наиболее частые причины выхода концентраций лекарственных препаратов за пределы референтных уровней приведены в таблице 66.

Таблица 66

Причины проявления субтерапевтических и токсических эффектов лекарственных препаратов

Субтерапевтические уровни • Невосприимчивость • Очень низкая дозировка • Мальабсорбция • Ускоренный метаболизм препаратов
Токсические уровни • Передозировка • Частое введение препарата • Нарушение функции почек • Нарушение метаболизма препарата в печени

Хотя необходимость в мониторинге лекарственных веществ возникает у специалистов различных отраслей медицины, например в кардиологии, неврологии, онкологии, большинство лабораторий проводит исследование ограниченной группы препаратов. Примеры лекарственных препаратов, подлежащих мониторингу, и причины проведения мониторинга приведены в таблице 67.

Таблица 67

Лекарственные препараты, подлежащие мониторингу

Лекарственные препараты	Показания к мониторингу			Заметки
	Токсичность	Взаимодействие	Восприимчивость	
Фенитоин	+	+	+	Характерна кинетика насыщения
Дигоксин	+	+	+	Зависимость от функции почек
Теofilлин	+	+	+	Часто проявляет токсические свойства
Метотрексат	+			При низком уровне экскреции пациент нуждается во введении фолата

Лекарственные препараты	Показания к мониторингу			Заметки
	Токсичность	Взаимодействие	Восприимчивость	
Циклоспорин	+			Нефротоксичен: необходимо измерение креатинина
Карбамазепин	+	+	+	
Примидон	+			Метаболизируется в фенобарбитон: измерению подлежат оба вещества
Фенобарбитон	+			
Гентамицин и другие аминогликозиды	+			Измерению подлежат пиковые и минимальные уровни

Для многих из этих лекарственных препаратов характерен небольшой терапевтический интервал. Это значит, что токсические концентрации этих препаратов ненамного превышают терапевтические концентрации.

Взаимодействие лекарственных веществ

Некоторые лекарственные вещества оказывают влияние на метаболизм и экскрецию других препаратов, следствием чего может быть изменение концентраций в плазме одних веществ под влиянием других (рис. 158).

Мониторинг лекарственных веществ

- Мониторинг лекарственных веществ проводится только в тех случаях, когда существует зависимость между концентрацией препарата в плазме и клиническими эффектами.
- Для полноценной интерпретации результатов мониторинга должна быть доступной вся информация о характере проводимой пациенту лекарственной терапии.
- Образцы биологических жидкостей для мониторинга лекарственных веществ должны отбираться в определенное время после приема препарата.
- Адекватное использование мониторинга лекарственных веществ позволяет установить невосприимчивость пациента к препарату и избежать ятрогенных причин интоксикации.

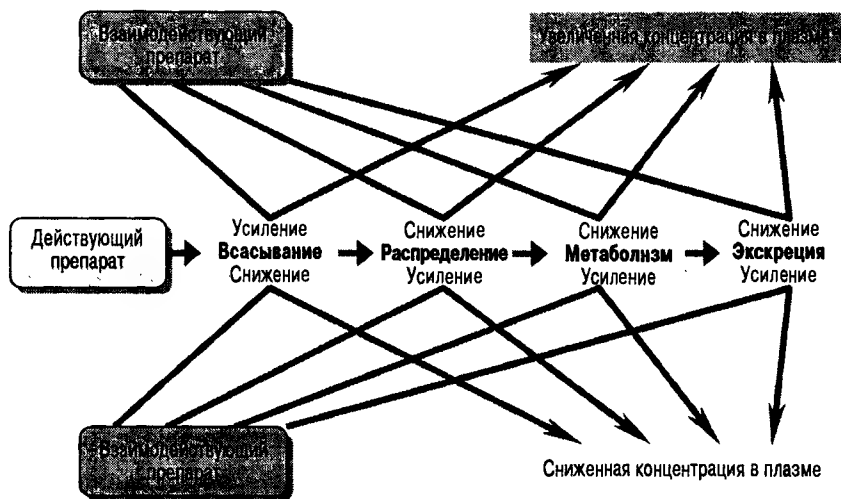


Рис. 158. Основные механизмы взаимодействия лекарственных веществ

Глава 11. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Организм реагирует на многие патологические стимулы развитием воспалительного процесса. Воспаление — это сложный комплекс событий, варьирующих от умеренной гиперемии, вызванной поверхностной царапиной, до серьезных гемодинамических и метаболических реакций при тяжелых травмах.

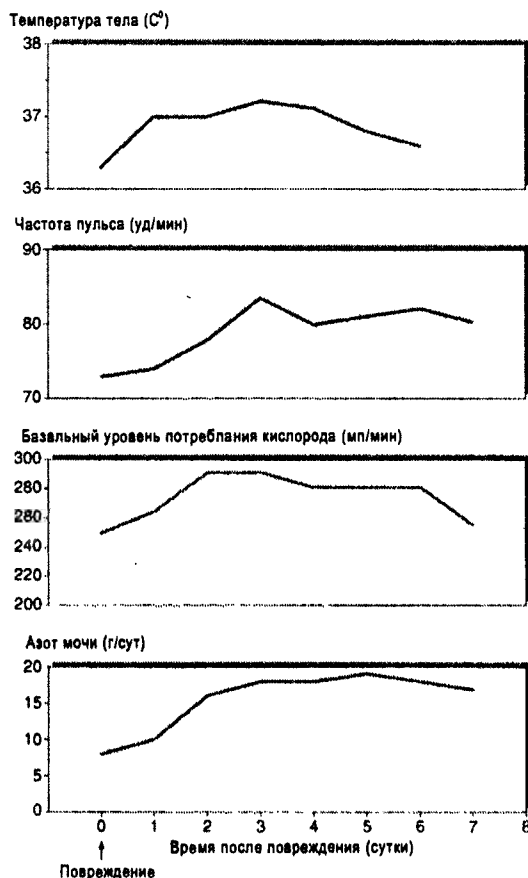


Рис. 159. Изменение показателей при повреждении

Травма является наиболее частой причиной смерти у лиц до 40 лет и наиболее частой причиной госпитализации. У травмированных лиц развивается ряд важных биохимических изменений как часть метаболического ответа на повреждение (рис. 159).

Эти изменения с разной степенью выраженности наблюдаются при всех формах повреждений, но клиническое значение эти изменения имеют тогда, когда степень повреждения довольно интенсивна, например при обширных ожогах, множественных травмах или переломах. Обширные хирургические вмешательства или тяжелые инфекционные заболевания также приводят к подобным метаболическим последствиям. Основные проблемы, с которыми сталки-

вается врач при лечении травмированных пациентов, приведены в таблице 68. Метаболический ответ на повреждение может рассматриваться как защитный физиологический ответ, призванный поддерживать жизнеспособность пациента в период восстановления нарушенных функций. Этот ответ опосредован сложными нейро-эндокринными и клеточными процессами, основная задача которых — обеспечение выживания организма.

Таблица 68

Основные клинические проблемы у травмированных пациентов

Кровотечение и циркуляторный коллапс
Боль
Обширные тканевые повреждения
Пищевая и водная депривация
Обездвиженность
Инфекция

Фазы метаболического ответа на повреждение

Метаболический ответ на повреждение включает две фазы: спада и подъема (рис. 160).

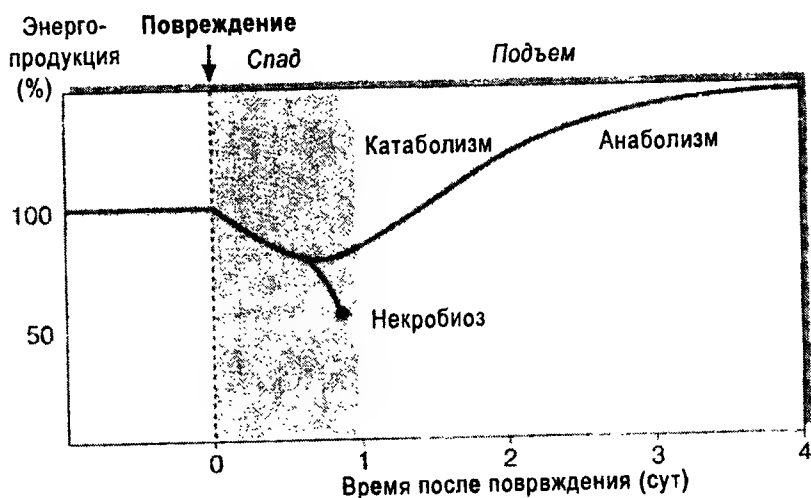


Рис. 160. Фазы метаболического ответа на повреждение

Фаза спада непродолжительна по времени и соответствует картине клинического шока. Физиологические изменения, происходящие при этом, направлены на восстановление адекватного объема цир-

кулирующей крови и поддержание адекватной тканевой перфузии. Фаза спада может прогрессировать с переходом в смерть или переходить в фазу подъема, длящуюся от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от обширности повреждения. В этой фазе обменные процессы направлены на обеспечение тканей энергией.

Биохимические изменения (табл. 69) контролируются такими гормонами, как кортизол, глюкагон, катехоламины. Эти гормоны обеспечивают развитие приспособительных реакций, требующих определенных затрат от пациента (в частности мобилизации жировых запасов, аминокислот мышечной ткани).

В то время, как потери организмом жиров хорошо восстанавлимы, потеря мышечной массы имеет серьезные последствия.

Воспаление, развивающееся в ответ на повреждение или инфицирование, опосредуется паракринными регуляторами: цитокинами, такими, как фактор некроза опухолей и интерлейкины, и липидными медиаторами, такими, как тромбоцит-активирующий фактор и тромбоксан A_2 .

Таблица 69

Биохимические изменения при метаболическом ответе на повреждение

Метаболическое изменение	Следствие
Усиленный гликогенолиз	Приводит к повышению уровня глюкозы в крови, используемой в качестве энергетического субстрата
Усиленный глюконеогенез	Приводит к повышению уровня глюкозы в крови, используемой в качестве энергетического субстрата
Усиленный липолиз	Приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови, используемых в качестве источника энергии, и повышению уровня глицерина, способного превращаться в глюкозу
Усиленный протеолиз	Приводит к повышению уровня аминокислот, которые могут катаболизироваться для обеспечения организма энергией или использоваться для синтеза тканей и ускоренного заживления ран

ОСТРОФАЗОВЫЙ БЕЛКОВЫЙ ОТВЕТ

Острофазовый белковый ответ приводит к значительно увеличенному синтезу *de novo* (в основном в печени) ряда белков плазмы и

снижению в плазме концентрации других белков. Этот ответ стимулируется высвобождением цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 и фактора некроза опухолей, а также повышенными концентрациями кортизола и глюкогона.

Основные белки острой фазы представлены в таблице 70.

Острофазовый белковый ответ является адаптационным ответом на заболевание. Роль этого явления окончательно не выяснена, но может быть продемонстрирована на примере отдельных белков. Увеличение уровней С-реактивного белка и комплемента призвано ограничить и устранить инфекционный процесс; увеличение факторов системы свертывания крови призвано предотвратить кровопотери; ингибиторы протеаз предотвращают распространение тканевого некроза, развивающегося в результате высвобождения поврежденными клетками лизосомальных ферментов. Точная роль других белков, участвующих в острофазовом ответе, таких, как церулоплазмин и сывороточный амилоид А, остается невыясненной.

Таблица 70

Острофазовый белковый ответ

Типы белков	Увеличение	Снижение
Ингибиторы протеаз	α_1 -антитрипсин α_2 -макроглобулин	
Белки свертывания крови	Фибриноген Протромбин Фактор VIII Плазминоген	
Белки системы комплемента	C1 _s C2, В C3, C4, C5 C56 C1 INH	Пропердин
Другие белки	Гаптоглобин Церулоплазмин С-реактивный белок Сывороточный амилоид-А	Альбумин ЛПВП ЛПНП

Клиническое применение

На практике острофазовые белки нашли широкое применение в мониторинге воспалительного процесса у больных. Это осуществляется, в основном, двумя путями:

- **Измерением сывороточного С-реактивного белка.** Концентрации С-реактивного белка изменяются очень быстро, и их определение может использоваться для мониторинга заболевания.
- **Измерением скорости оседания эритроцитов.** Это показатель отражает концентрацию фибриногена и иммуноглобулинов. Изменения СОЭ развиваются медленно и применяются для мониторинга воспалительного процесса, развивающегося в течение недель.

У новорожденных и пациентов с угнетенным иммунитетом диагностика бактериальной инфекции на ранней стадии может быть затруднена. Проблемы диагностики в этих случаях могут иметь фатальные последствия. Поэтому в качестве индикатора наличия инфекционного поражения применяют определение концентрации С-реактивного белка, уровень которого может превышать 100 мг/л (в норме < 10 мг/л).

Голодание и метаболический ответ на повреждение

Метаболические ответы на повреждение и на голодание существенно отличаются. После повреждения организм мобилизуется, активируются защитные механизмы, метаболическая активность возрастает, энергетические и регенерационные ресурсы направляются к месту действия повреждающего фактора. При голодании организм находится в состоянии дефицитности, регенерационные ресурсы и метаболическая активность ограничены. Два этих клинических состояния различны, но часто они могут встречаться вместе. Для тяжело травмированных пациентов нередко характерно недостаточное питание. В тех случаях, когда голодание и метаболический ответ на повреждение встречаются вместе, благоприятный исход заболевания наступает медленнее.

У серьезно травмированных пациентов с нарушениями питания могут наблюдаться:

- иммуносупрессия;
- сниженная способность к заживлению ран;
- нарушенная регенерация тканей;
- мышечная слабость.

Все эти состояния замедляют выздоровление и увеличивают смертность. Важность адекватной питательной поддержки у тяжелых пациентов не может быть переоценена.

При превалировании катаболических процессов в организме пациентов для возмещения потерь требуется повышенное количество энергии и анаболического материала, в частности аминокислот.

Метаболический ответ на повреждение

- Метаболический ответ на повреждение является физиологическим защитным механизмом.
- Фаза спада соответствует клинике шока; физиологические изменения при этом направлены на восстановление объема циркулирующей крови и поддержку тканевой перфузии.
- Фаза подъема включает изменения метаболизма, обеспечивающие ткани энергией и анаболическим материалом.
- Фаза подъема длится до тех пор, пока воспалительный процесс не приводит к заживлению ран и/или устранению инфекции.
- Измерение уровней С-реактивного белка применяется для мониторинга изменений при воспалительном процессе.

Глава 12.

ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ: ОБМЕН И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Исследования липидов и липопротеинов сыворотки имеют важное клиническое значение, так как гиперлипидемия является фактором риска в развитии ряда заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), панкреатит.

СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

Характеристика основных групп липидов

Жирные кислоты

Жирные кислоты — это карбоновые кислоты, большинство из которых имеет линейные углеводородные цепи. Жирные кислоты, встречающиеся в организме, в основном имеют четное число углеродных атомов: C2-C6 — короткие жирные кислоты, C8-C12 — средние жирные кислоты, C14-C24 — длинноцепочечные кислоты.

Состав жиров пищи отличается в различных географических зонах. В рационе северных европейцев большой процент составляют животные жиры, богатые насыщенными кислотами, такими, как стеариновая кислота. Средиземноморская диета отличается высоким содержанием оливкового масла, богатого олеиновой кислотой. Для эскимосов основным источником питания является рыба, тюлень и китовое мясо, которые содержат большое количество ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Состав жирных кислот в рационе определяет предрасположенность к ИБС. Насыщенные кислоты обладают проатерогенными свойствами, тогда как олеиновая и полиненасыщенные жирные кислоты — антиатерогенны. Ненасыщенные жирные кислоты проявляют свои эффекты, влияя, вероятно, на метаболизм липопротеинов и факторов свертывания крови. ПНЖК — предшественники эйкозаноидов (простагландинов, простациклинов и лейкотриенов). ПНЖК являются необходимыми пищевыми компонентами для человека, в организме которого они не синтезируются.

Жирные кислоты являются структурными компонентами триацилглицеринов и фосфолипидов, а также встречаются в свободном виде. Жирные кислоты транспортируются кровью из жировой ткани к местам своей утилизации, в основном в печень и мышцы. В крови кисло-

ты связаны с альбумином, но не этерифицированы, поэтому они называются неэтерифицированными жирными кислотами. Связывание с альбумином необходимо для транспортировки в водной среде гидрофобных молекул жирных кислот.

Триацилглицерины

Триацилглицерины (ТАГ) или триглицериды — это эфиры жирных кислот и глицерина (рис. 161).

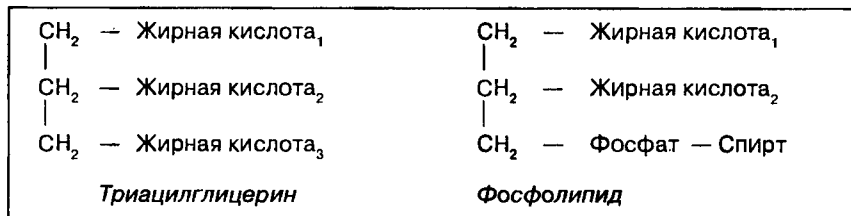


Рис. 161. Структура триацилглицеринов и фосфолипидов

Большинство природных ТАГ содержат различные жирные кислоты. ТАГ хранятся в безводной среде и являются наиболее эффективной формой запасаения энергии.

При типичной диете человек потребляет около 70—150 г ТАГ в сутки. Хранение энергии в виде ТАГ в жировой ткани высокоэффективно. Если бы энергетические резервы организма были представлены только гликогеном, вес человека достигал бы 210 кг.

ТАГ — это неполярные липиды, не содержащие свободных ионизируемых групп. Вместе с фосфолипидами и холестерином, которые также ограниченно растворимы в воде, эти вещества транспортируются через лимфу и кровь из мест синтеза в места катаболизма в составе липопротеиновых частиц.

Фосфолипиды

По структуре фосфолипиды подобны ТАГ, за исключением наличия фосфатной и дополнительной полярной группировки, такой, как спирт, связанных с третьим углеродным атомом глицерина (рис. 161). Такое строение приводит к наличию в молекуле фосфолипидов полярной и неполярной частей, что определяет их детергентное действие. В связи с этим фосфолипиды играют ключевую роль в стабилизации гидрофобных липидов в крови и являются основным липидным компонентом клеточных мембран.

Холестерин

Холестерин представляет собой стерин, находящийся в организме в свободной или этерифицированной форме.

Свободный холестерин является компонентом клеточных мембран, тогда как эфиры холестерина преобладают в сыворотке, и именно в этой форме холестерин содержится в атероматических бляшках. Свободный холестерин содержит полярную группу ($-\text{OH}$), тогда как стероидное кольцо неполярно. Этерифицированный холестерин также неполярен.

Липопроотеины

Липопроотеины представляют собой белково-липидные комплексы, основной функцией которых является транспорт липидов в водной среде организма. Липопроотеины — это сложные сферические структуры, имеющие гидрофобное ядро, окруженное гидрофильной оболочкой (рис. 162).

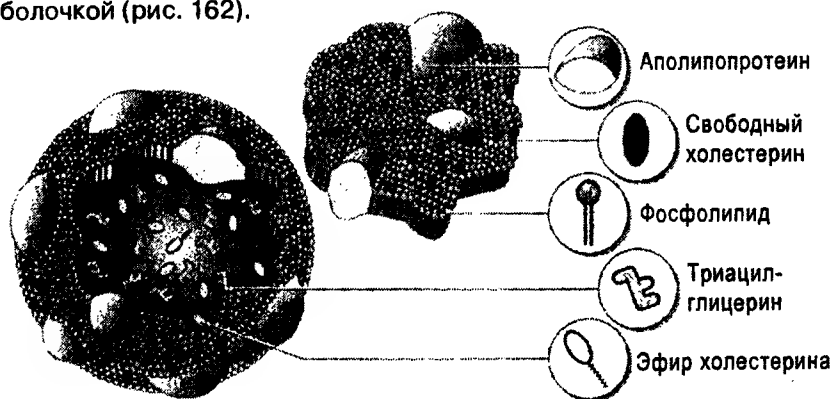


Рис. 162. Структура липопроотеина

Ядро липопроотеиновой частицы содержит триглицериды и эфиры холестерина, тогда как на поверхности частицы находятся фосфолипиды, свободный холестерин и белки-аполипопротеины.

Номенклатура

Существует несколько классов липопроотеинов, отличающихся составом и функциями. За исключением хиломикронов, липопроотеины называются в соответствии с их плотностью, так как одним из основных методов их фракционирования является ультрацентрифугирование. Четыре основные группы липопроотеинов и их функции представлены в таблице 71.

Таблица 71

Липопроотеины и их функции

Липопроотеины	Основные аполипопротеины	Функция
Хиломикроны	V_{40} , A-I, C-II, E	Самые большие по размерам липопроотеины. Синтезируются в ЖКТ после приема пищи. В норме натошак в плазме отсутствуют. Основной переносчик пищевых ТАГ.

Липопротеины	Основные апо- лиipoproteины	Функция
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	V_{100} , C-II, E	Синтезируются в печени. Основной переносчик эндогенно синтезируемых ТАГ.
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	V_{100}	Образуются из ЛПОНП в сосудистом русле. Основной переносчик холестерина.
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	A-I, A-II	Наименьшие, но самые многочисленные липопротеины. Выполняют защитную функцию. Забирают холестерин из внепеченочных тканей в печень для экскреции.

Аполиipoproteины

Аполиipoproteины — это белковые компоненты липопротеинов. Они имеют важное значение в:

- поддержании структурной целостности липопротеинов;
- регуляции активности ферментов, действующих на липопротеины;
- узнавании липопротеинов рецепторами.

Основные апопротеины — апо А, апо В, апо С и апо Е и их подклассы, различающиеся метаболическими функциями.

Подклассы апопротеинов А и С обозначаются римскими цифрами. Апо В встречается в двух формах — большей по размерам апо V_{100} и апо V_{48} , которая составляет 48% от молекулярной массы апо V_{100} . Апо V_{100} — это основной апопротеин ЛПНП, тогда как апо V_{48} встречается только в хиломикронах. Оба эти белка кодируются одинаковым геном. Но мРНК для апо В в кишечнике меньше, что, вероятно, связано с ферментативным изменением нуклеотидных оснований в кишечной мРНК, приводящим к образованию стоп-кодона (табл. 72).

Определяется три изоформы апо Е — Е2, Е3 и Е4, каждая из которых кодируется своим геном. Встречается шесть возможных фенотипов Е2/Е2, Е2/Е3, Е2/Е4, Е3/Е3, Е3/Е4 и Е4/Е4.

Таблица 72

Свойства некоторых аполиipoproteинов человека

Аполиipoproteины	Молекулярная масса	Место синтеза	Функция
A-I	28 000	Кишечник, печень	Активирует ЛХАТ

Аполипо- протеины	Молекулярная масса	Место синтеза	Функция
A-II	17 000	Кишечник, печень	Активирует ЛХАТ
B ₁₀₀	549 000	Печень	Транспорт ТАГ и холестерина. Связывается с ЛПНП-рецеп- торами
B ₄₈	264 000	Кишечник	Транспорт ТАГ
C-I	6 600	Печень	Активирует ЛХАТ
C-II	8 850	Печень	Активирует ЛПЛ
C-III	8 800	Печень	? Ингибирует ЛПЛ
E	34 000	Печень, кишеч- ник, макрофаги	Связывается с ЛПНП-рецеп- торами и, веро- ятно, с другими специфически- ми рецепторами печени

ЛХАТ — лецитин:холестерол-ацилтрансфераза; ЛПЛ — липопротеинлипаза

Метаболизм липопротеинов

Метаболизм липопротеинов может быть представлен в виде двух циклов — экзогенного (превращения экзогенных липидов) и эндогенного (превращения эндогенных липидов). Интегрирующим органом обоих циклов является печень (рис. 163).

В метаболизме липопротеинов участвуют две ключевые ферментные системы:

- **Липопротеинлипаза (ЛПЛ)** высвобождает свободные жирные кислоты и глицерин из хиломикронов и ЛПОНП в тканях.
- **Лецитин: холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ)** образует эфиры холестерина из свободного холестерина и жирных кислот.

Экзогенный липидный цикл

Пищевые липиды всасываются в виде моноацилглицеринов, НЭЖК и свободного холестерина. Эти липиды реэтерифицируются в

гладком эндоплазматическом ретикулуме энтероцитов и связываются с апопротеином B_{48} , который синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. После дальнейших превращений хиломикроны, содержащие также апо А, секретируются в лимфатическую систему. Здесь происходит перенос апопротеинов между липопротеинами: хиломикроны получают апо CII и апо E в основном из ЛПВП, на которые в свою очередь от хиломикронов передается апо А. Хиломикроны поступают в подключичные вены в составе, отличном от такового в грудном протоке.

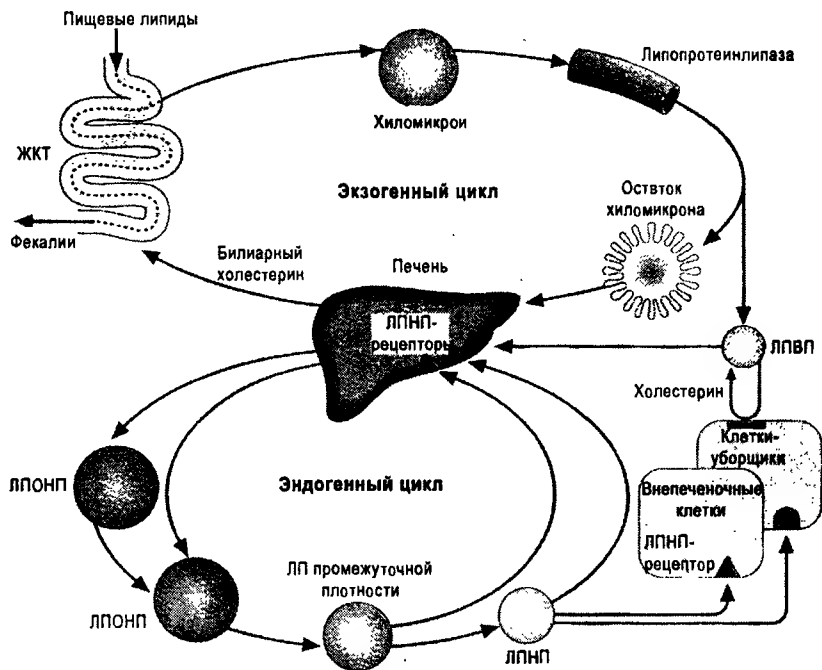


Рис. 163. Метаболизм липопротеинов

Хиломикроны метаболизируются главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах. Апо CII хиломикронов активируют липопротеинлипазу, локализованную на эндотелии капилляров в тканях, в частности, в жировой ткани и скелетных мышцах, а также в сердечной мышце и лактирующей молочной железе.

Липопротеинлипаза гидролизует ТАГ хиломикронов, высвобождая жирные кислоты в ткани, где они используются для синтеза ТАГ или как источник энергии. Глицерин также высвобождается и транспортируется кровью в печень, где превращается в глюкозу. Хиломик-

роны уменьшаются в размерах, так как из них удаляются ТАГ, а часть внешней оболочки, содержащей фосфолипиды, свободный холестерин и апопротеины, отщепляется и внедряется в ЛПВП-частицы. Так как эфиры холестерина не удаляются, этот компонент образует большую часть липидного ядра остатком хиломикронов. Эти остатки извлекаются из кровотока печенью после связывания частиц с рецепторами на поверхности гепатоцитов. Апо Е является лигандом остаточных частиц, связывающимся с рецепторами: частицы интернализуются после связывания, и их содержимое высвобождается ферментативным расщеплением. Таким образом пищевой холестерин и оставшиеся ТАГ хиломикронов поступают в печеночный липидный пул.

Холестерин может утилизироваться печенью для образования компонентов клеточных мембран или желчных кислот, а также может экскретироваться в желчь. Только печень обладает механизмом удаления значительных количеств холестерина из организма.

Эндогенный липидный цикл

Под эндогенными липидами понимаются липиды, синтезируемые в организме. Липиды, синтезируемые в печени, транспортируются в периферические ткани для утилизации — во время этого процесса образуются три класса липопротеинов: ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности и ЛПНП. Четвертый класс липопротеинов — ЛПВП — также участвует в метаболизме эндогенных липидов.

ЛПОНП. ТАГ синтезируются во многих тканях организма, но за исключением кишечника только печень секретирует значительные количества этих веществ в кровь. ТАГ синтезируются из жирных кислот, поступающих из трех источников: синтеза *de novo* из ацетил-КоА, захвата НЭЖК из крови и гидролиза ТАГ из остатков хиломикронов. Печень обладает ограниченной емкостью для хранения ТАГ, и их избыток секретируется в кровь в виде ЛПОНП, которые также содержат фосфолипиды, холестерин и апо В₁₀₀. Источником холестерина в ЛПОНП является холестерин пищи (остатки хиломикронов), а также холестерин, синтезируемый в печени. ЛПОНП снабжают периферические ткани триацилглицеринами, а в постабсорбтивном состоянии — жирными кислотами. После секреции ЛПОНП приобретают апопротеины, в частности апо С и апо Е из ЛПВП. Первоначальные превращения ЛПОНП подобны тому, что происходит с хиломикронами — удаление ТАГ из ядра частицы липопротеинлипазой в периферических тканях, захват и утилизация высвобождаемых НЭЖК. ЛПОНП уменьшаются в размерах, происходит перенос поверхностных компонентов на ЛПВП, и оставшиеся липопротеиновые частицы становятся *липопротеинами промежуточной плотности*.

Липопротеины промежуточной плотности. ЛП промежуточной плотности иногда обозначаются как остатки ЛПОНП и в основном превращаются в ЛПНП. Этот процесс включает связывание апо Е липо-

протеинов промежуточной плотности соответствующими рецепторами гепатоцитов и удаление ТАГ из частиц, вероятно, печеночной липазой. Этот фермент, также участвующий в метаболизме ЛПВП, отличается от липопротеинлипазы. Апо Е также утрачивается ЛП промежуточной плотности, и в результате образуются ЛПНП.

ЛПНП. Холестерин — это основной липид липопротеинов низкой плотности; основным апопротеином ЛПНП является апо В₁₀₀. ЛПНП удаляются из сосудистого русла в результате клеточного захвата, главным образом благодаря связыванию ЛПНП с поверхностными рецепторами. Существует два типа **рецепторов ЛПНП**: одни осуществляют высокоаффинное связывание, тогда как другие отвечают за низкоаффинное связывание. Захват высокоаффинными рецепторами происходит в результате связывания апо В₁₀₀ с ЛПНП-рецепторами. Высокая плотность ЛПНП-рецепторов определяется в органах, нуждающихся в холестерине как предшественнике синтеза других стероидов — в печени, надпочечниках и гонадах. Низкоаффинные рецепторы захватывают в нормальных условиях небольшое количество ЛПНП. Однако захват частиц этими рецепторами увеличивается, в особенности макрофагами, если липиды и белки ЛПНП подвергаются окислению. Этот процесс важен при атерогенезе.

Рецепторы ЛПНП (рис. 164) — это гликопротеины, представленные на поверхности клеток, сконцентрированные в специальных мембранных углублениях, называемых «высланными» ямками. Они связываются с липопротеинами, содержащими аполипопротеины В и Е, и интернализуют их для расщепления внутри клетки. Рецепторы затем возвращаются на клеточную поверхность. Число и функциональность рецепторов определяют уровень циркулирующих ЛПНП. Если клетки достаточно обеспечены холестерином, синтез рецепторов угнетается; при недостатке холестерина число рецепторов возрастает. Врожденная недостаточность функции или отсутствие этих рецепторов приводит к семейной гиперхолестеринемии. Специфическая мутация аполипопротеина В приводит к дефектному связыванию ЛПНП с их рецепторами и вызывает картину, идентичную семейной гиперхолестеринемии и называемую **семейным дефектом апо В**.

Внутриклеточный метаболизм холестерина. Все клетки нуждаются в обеспечении свободным холестерином, так как кроме выполнения роли предшественника стероидов холестерин является обязательным компонентом клеточных мембран. Большинство клеток способны синтезировать холестерин из ацетил-КоА в результате сложного биохимического процесса. Три молекулы ацетил-КоА соединяются с образованием гидроксиметилглутарил-КоА, который может превращаться в кетоновые тела или мевалонат — предшественник холестерина. Так как мевалонат является первым метаболитом на пути образования холестерина, фермент, контролирующий эту реакцию, —

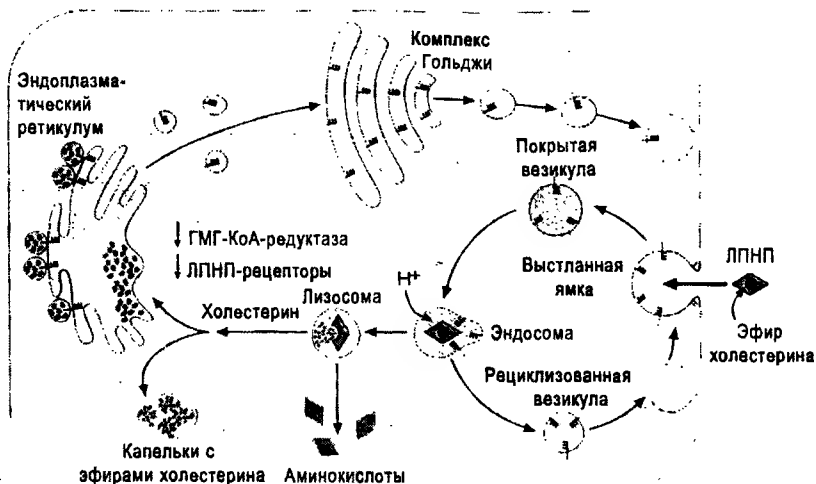


Рис. 164. Обмен ЛПНП-рецепторов

гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза (ГОМГ-редуктаза) — является скоростylimитирующим в синтезе холестерина.

Активность ГОМГ-редуктазы регулируется по типу отрицательной обратной связи конечным продуктом метаболического пути — свободным холестерином. Клеточный свободный холестерин также регулирует синтез ЛПНП-рецепторов тем же механизмом. Свободный холестерин метаболизируется постоянно, так как он необходим для восстановления мембран. Специализированными клетками холестерин используется для синтеза желчных кислот или стероидных гормонов, а также превращается в эфиры холестерина.

После интернализации ЛПНП-частицы расщепляются энзиматически: белки расщепляются до аминокислот, высвобождается свободный холестерин. Свободный холестерин из ЛПНП обладает такой же метаболической активностью, как и клеточный холестерин, включая регуляцию активности ГОМГ-редуктазы.

В нормальных условиях синтез холестерина существенно ингибирован в периферических тканях, так как потребности клеток покрываются за счет синтеза холестерина в печени и доставки его липопротеиновыми частицами.

ЛПВП. Существует несколько типов ЛПВП-частиц, обладающих определенными метаболическими свойствами. Предшественники образующихся частиц появляются из печени, кишечника и из поверхностных компонентов хиломикрон и ЛПОНП, освобождаемых при катаболизме указанных частиц. Предшественники ЛПВП содержат апо Е, апо С, фосфолипиды и свободный холестерин. Фермент

ЛХАТ (лецитин:холестерин-ацилтрансфераза) связывается с ЛПВП и этерифицирует свободный холестерин; этерифицированный холестерин перемещается в центр частицы и формирует небольшой подкласс ЛПВП — ЛПВП₃.

Важное значение ЛПВП состоит в переносе холестерина из периферических клеток в печень. Это так называемый **обратный транспорт холестерина**. Печень является органом, способным экскретировать большие количества холестерина. Это происходит путем образования желчных кислот из холестерина и экскрецией нейтральных стероидов в желчь. Обратный транспорт холестерина считается антиатерогенным процессом. Свободный холестерин диффундирует в ЛПВП₃ из клеток и этерифицируется ЛХАТ с образованием эфиров холестерина. ЛПВП увеличиваются в размерах, так как захватывают больше липидов и превращаются в свою основную форму — ЛПВП₂. ЛПВП₂ переносят холестерин в печень двумя способами. Более значительным в количественном аспекте является обмен эфиров холестерина ЛПВП на ТАГ ЛПОНП. Этот процесс ускоряется белком, обнаруженным в сыворотке, белком, переносящим эфиры холестерина. В результате ЛПВП обогащаются эфирами холестерина, остающимися в частицах во время их превращения в ЛПНП. Так как печень характеризуется наибольшей плотностью ЛПНП-рецепторов по сравнению с другими органами, большая часть этого холестерина переносится в печень.

Второй путь переноса клеточного холестерина в печень осуществляется собственно липопротеинами высокой плотности. При переносе эфиров холестерина в ЛПОНП, ЛПВП захватывают ТАГ. Часть ЛПВП₂ захватывается печенью в результате рецептор-медирированного процесса, который, по-видимому, включает связывание апо Е липопротеинов высокой плотности. Не все ЛПВП₂ удаляются из сосудистого русла таким образом, часть ЛПВП возвращается в русло как ЛПВП₃, которые регенерируются удалением ТАГ из ЛПВП₂ печеночной липазой.

Обмен липопротеинов

- Липопротеины – это комплексы липидов и белков, осуществляющие транспорт липидов.
- Их метаболизм может быть условно разделен на два взаимосвязанных цикла, центром которых является печень.
- Липопротеины отличаются плотностью и составом, структурой и функциями.
- Аполипопротеины имеют функциональное и структурное значение.
- Холестерин может экскретироваться из организма только печенью.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Нарушения обмена липопротеинов — это группа метаболических нарушений, часто встречающихся в клинической практике. Гиперлипидемии являются фактором риска в развитии ряда заболеваний: гиперхолестеринемия — в развитии ИБС, гипертриглицеридемия — в развитии панкреатита.

Факторы риска ИБС (табл. 73) можно разделить на две группы: которые могут быть устранены — корригируемые (курение, гипертензия, гиперлипидемия и ожирение) и те, на которые невозможно повлиять (возраст, пол, семейный анамнез).

Таблица 73

Факторы риска ИБС

Корригируемые	Некорригируемые
Курение Гиперлипидемия Гипертензия Ожирение Сахарный диабет Высокие уровни фибриногена Малоподвижный образ жизни Злоупотребление алкоголем	Возраст Пол Семейный анамнез Сахарный диабет

Термин «фактор риска» означает наличие статистической связи между фактором и ИБС без обязательного определения причинных связей.

С возрастом концентрации холестерина в сыворотке повышаются, и риск развития ИБС в пожилом возрасте также увеличивается. Поэтому связь между уровнями холестерина и частотой ИБС может рассматриваться как феномен старения. Тем не менее, повышенные уровни холестерина являются причиной сердечной патологии, и эта связь доказывается следующими фактами:

- **Гистопатология:** атеросклеротические нарушения, вызывающие ИБС, включают изменения уровня холестерина ЛПНП.
- **Исследования на животных:** человек обладает более высокими уровнями холестерина, чем другие представители животного мира. При индуцировании высоких уровней холестерина у животных развивается атеросклероз.
- **Эпидемиологические исследования:** показана четкая связь между уровнем холестерина и ИБС при исследовании концентраций у больших групп населения.
- **Генетические причины:** семейная гиперхолестеринемия — генетическое состояние, при котором имеется дефицит рецеп-

торов ЛПНП. Это приводит к высоким уровням холестерина, что вызывает предрасположенность к ИБС.

- **Снижение уровней холестерина в сыворотке:** снижение уровней холестерина изменением диеты или применением лекарственных препаратов снижает частоту ИБС; степень снижения пропорциональна степени снижения холестерина.

Уровень общего холестерина сыворотки, сосредоточенного в основном в ЛПНП, связан с риском развития ИБС. При высоких уровнях атерогенные ЛПНП захватываются макрофагами в субэндотелиальное пространство артерий, образуя пенистые клетки. Их агрегаты образуют жировые полосы, предшественники атеросклеротических повреждений. Макрофаги не содержат рецепторов, связывающих нормальные ЛПНП, и захват является результатом либо неспецифического связывания, либо действия рецепторов, связывающих модифицированные ЛПНП. Захват ЛПНП-частиц макрофагами усиливается, если эти частицы модифицируются окислением.

Существует обратная зависимость между холестерином ЛПВП и ИБС. ЛПВП антиатерогенны. И хотя известна их роль в обратном транспорте холестерина, точная причина зависимости неизвестна.

Во многих исследованиях установлена связь повышенных уровней ТАГ и ИБС, хотя насколько сильна эта связь при наличии изменений в уровнях ЛПНП и ЛПВП, определить достаточно трудно.

Концентрации в сыворотке ТАГ, превышающие 10 ммоль/л, являются фактором риска в развитии панкреатита. Одним из возможных объяснений этого явления может быть то, что богатые ТАГ липопротеины нарушают микроциркуляцию поджелудочной железы.

Нарушения метаболизма липопротеинов

Нарушения метаболизма липопротеинов включают:

- гиперлипидемии;
- гиполлипидемии;
- нарушения накопления липидов.

Наиболее частой формой нарушений являются гиперлипидемии.

Гиперлипидемии

Референтные уровни биохимических показателей обычно определяются их измерением у большого числа неболеющих мужчин и женщин, что гарантирует учет возрастных зависимых изменений.

При проведении таких измерений в европейских странах было установлено, что у 60% населения уровни холестерина составляют > 5 ммоль/л, у 25% — > 6,5 ммоль/л и у 10% — > 7,3 ммоль/л. Таким образом, у многих людей без явных признаков заболеваний сердца уровни холестерина достаточно высоки для возможного развития ИБС в будущем. Исходя из этих данных, определяют **группы риска:**

- **низкий риск развития ИБС** (уровни холестерина $< 5,2$ ммоль/л)
- **умеренный риск развития ИБС** (уровни холестерина $5,2—6,4$ ммоль/л)
- **высокий риск развития ИБС** (уровни холестерина $\geq 6,5$ ммоль/л).

На вероятность развития ИБС влияют и другие факторы, которые также необходимо учитывать при составлении прогноза для каждого пациента.

Уровень общего холестерина при рождении $< 3,0$ ммоль/л. С возрастом уровень холестерина увеличивается; картина изменений отличается у мужчин и женщин. У мужчин уровни холестерина растут в раннем и среднем возрасте, снижаясь в старости.

У женщин концентрации увеличиваются более медленно, вплоть до менопаузы, после чего могут превышать уровни холестерина у мужчин. Такое различие определяется половыми гормонами: эстрогены понижают уровень холестерина ЛПНП у женщин в менопаузе, а андрогены повышают уровень общего холестерина.

Уровни ТАГ зависят от времени взятия пробы, прошедшего после приема пищи; постабсорбтивные уровни составляют $< 2,0$ ммоль/л. Повышенные уровни наблюдаются после приема пищи в связи с секрецией кишечником хиломикронов. Кровь для определения ТАГ должна быть взята после 14-часового голодания для предотвращения влияния приема пищи.

Классификация гиперлипидемий

Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипопротеинемия» иногда применяются взаимозаменяемо, хотя определение состояния требует уточнения после измерения общих уровней липидов и фракционирования липопротеинов. «Дислипидемия» или «дислипопротеинемия» — термины, отражающие нарушения метаболизма липидов и липопротеинов. К ним относятся состояния, при которых уровни липопротеинов повышены или липопротеины аномальны по каким-то другим параметрам, например изменены по составу.

Гиперлипидемии могут развиваться как *первичные* состояния или быть *вторичными* по отношению к другим заболеваниям.

Первичные гиперлипидемии вызываются либо генетическими аномалиями, либо являются результатом взаимодействия факторов питания и генетических факторов. Вторичные гиперлипидемии связаны с нарушениями метаболизма липопротеинов, вызываемых другими состояниями (табл. 74).

Первичные гиперлипидемии могут быть классифицированы по нескольким критериям (табл. 75).

Самый простой способ классификации связан с делением по типу отклонений определенных классов липидов: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или, если повышены оба типа, комбинированная гиперлипидемия.

Частые причины вторичной дислиппротеинемии

Заболевание	Основные изменения липидов		
	Холестерин	ТАГ	Холестерин ЛПВП
Сахарный диабет	↑	↑	↓
Ожирение	↑	↑	↓
Алкоголизм		↑	↑
Гипотиреозидизм	↑		
Хроническая почечная недостаточность		↑	
Нефротический синдром	↑		
Билиарная обструкция	↑		
Состояния, вызванные лекарственными препаратами: β-блокаторами тиазидными диуретиками		↑ ↑	↓ ↓

Таблица 75

Классификация первичных гиперлиппротеинемий

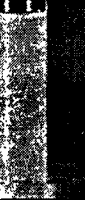
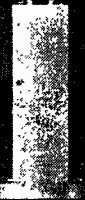
По типу липидов • Гиперхолестеринемия • Гипертриглицеридемия • Смешанная (комбинированная) гиперлипидемия
Фенотипическая классификация • Фредриксона (ВОЗ) типы I-V
Генетическая (метаболическая) классификация • Семейная гиперхолестеринемия (семейный дефект апо В₁₀₀) • Полигенная гиперхолестеринемия • Семейная комбинированная гиперлипидемия

- Семейная дисбеталипопротеинемия
- Семейная гипертриглицеридемия
- Синдром хиломикронемии
- Гиперальфалипопротеинемия

Вторая классификация основана на анализе образцов плазмы после отстаивания в течение 12 часов при 4°C и определении содержания холестерина и триглицеридов. Пять типов изменений, обозначаемых римскими цифрами, были впервые описаны Фредриксоном и соавт. (1967), тип II гиперлипидемии был подразделен на подтипы в более поздней классификации ВОЗ (табл. 76).

Таблица 76

Классификация дислипидемий (ВОЗ)

Тип	Норма	Тип I	Тип II a	Тип II b	Тип III	Тип IV	Тип V
Образцы							
Липопротеины	N	↑ хило- микро- нов	↑ ЛПНП	↑ ЛПНП	↑ ЛП проме- жуточной плотности	↑ ЛПОНП	↑
Хиломикроны			↑ ЛПОНП				
Общий холестерин	N	N или ↑	↑	↑	↑	N или ↑	N или ↑
Триглицериды	N	↑↑	N	↑	↑	↑	↑↑
Холестерин ЛПНП	N	N или ↓	↑	↑	N или ↓	N	N
Холестерин ЛПВП	N	N или ↓	N или ↓	N или ↓	N или ↓	N или ↓	N или ↓

N — норма.

Шесть типов гиперлипопротеинемий, определяемые классификацией ВОЗ, встречаются неодинаково часто. Типы I и V редки, тогда

как типы IIa, IIb и IV встречаются очень часто. Тип III гиперлипопротеинемии известен как семейная дисбеталипопротеинемия, занимает промежуточное положение по частоте встречаемости.

С расширением знаний о патофизиологии гиперлипопротеинемии метаболические и генетические основы этих нарушений становились все более понятными. Хотя точная природа метаболических дефектов при всех состояниях до конца не выяснена, генетическая классификация в наибольшей степени удовлетворяет возможности определения риска развития заболеваний, связанных с гиперлипидемиями (табл. 77).

Таблица 77

Генетическая классификация первичных гиперлипопротеинемий

Состояние	Метаболический дефект	Классификация по Фредриксону	Липиды сыворотки (липопротеины)	Ассоциированные заболевания
Семейная гиперхолестеринемия	Дефект ЛПНП-рецепторов (мутация apoB)	IIa или IIb	↑ Хс (ЛПНП) (↑) ТАГ	ИБС +++
Полигенная гиперхолестеринемия	Взаимодействие генетических и пищевых факторов	IIa или IIb	↑ Хс (ЛПНП) (↑) ТАГ	ИБС +
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Увеличение продукции apo B	IIa, IIb или IV	↑ ТАГ (ЛПОНП) ↑ Хс (ЛПНП)	ИБС +
Семейная дисбеталипопротеинемия	Нефункционирующий apo E + сверхпродукция промежуточных ЛП	III	↑ Хс (β-ЛПНП) ↑ ТАГ	ИБС +++ Заболевания периферических сосудов
Семейная гипертриглицеридемия	Увеличение продукции ТАГ	IV или V	↑ ТАГ (ЛПОНП+ хиломикронов)	Панкреатит +
Синдром хиломикронемии	Дефицит липопротеинлипазы или apo CII	I или V	↑↑ ТАГ (хиломикронов + ЛПОНП)	Панкреатит +++
Гиперальфа-липопротеинемия	Гетерогенные		↑ Хс (ЛПВП)	Нет

Хс — холестерин; (↑) — слабо повышены; ↑ — повышены;
+ — небольшое увеличение риска заболевания;
+++ — значительное увеличение риска заболевания.

Семейная гиперхолестеринемия и семейный дефект аполипопротеина В₁₀₀

Семейная гиперхолестеринемия — это аутосомно-доминантное состояние. Один из каждых 500 человек является гетерозиготным по данному состоянию. Семейная гиперхолестеринемия — одно из самых частых генетических нарушений.

Имеется около 150 различных мутаций гена ЛПНП-рецепторов, приводящих к семейной гиперхолестеринемии, суть которых сводится к снижению числа высокоаффинных рецепторов, очищающих кровь от ЛПНП. Структурные дефекты апо В могут вызывать такие же эффекты, как и снижение высокоаффинного захвата ЛПНП (семейный дефект апо В₁₀₀). У гетерозиготных индивидуумов по семейной гиперхолестеринемии определяются высокие уровни холестерина — 8—15 ммоль/л. Так как высокоаффинный захват снижен, увеличенные количества ЛПНП связываются неспецифическими клетками, и, если происходит захват ЛПНП макрофагами артериальной стенки, развивается атеросклероз. При этом существенно увеличивается риск развития ИБС: пациенты в возрасте 25—39 лет характеризуется 100-кратным повышением риска по сравнению с неспровоцированными людьми того же возраста.

Отложение холестерина часто приводит к появлению выступающих элементов (**ксантом**) на разгибательных сухожилиях рук и ног. **Ксантелазмы** (кожные отложения холестерина вокруг глаза) и белые кольца в роговице (роговичное кольцо) — менее специфичные клинические симптомы, так как они развиваются вследствие других причин гиперхолестеринемии и, кроме того, могут наблюдаться у лиц с нормальными уровнями липидов.

Гомозиготные индивидуумы с семейной гиперхолестеринемией, у которых определяется полное отсутствие функционирующих ЛПНП-рецепторов, встречаются в 1 случае на 1 млн рождений. Уровень холестерина достигает 15—30 ммоль/л, и в детстве у таких людей могут развиваться тяжелые атеромы. Пациенты редко доживают до 20-летнего возраста без интенсивного лечения.

Полигенная гиперхолестеринемия

Концентрация холестерина сыворотки находится под контролем многих генов, и, если у человека определяются изменения этих генов, результатом может быть полигенная гиперхолестеринемия. В частности, это возможно при избыточном количестве липидов в поступающей пище. Гены, определяющие развитие полигенной гиперхолестеринемии, кодируют ЛПНП-рецепторы, аполипопротеины В и Е. Полигенная гиперхолестеринемия — более частое состояние, чем семейная гиперхолестеринемия, и диагностика осуществляется определением превышающих верхние пределы референтных уровней концентраций холестерина. Риск развития ИБС при полигенной ги-

перхолестеринемии ниже, чем при семейной гиперхолестеринемии. К клиническим особенностям полигенной гиперхолестеринемии относится отсутствие сухожильных ксантом.

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперлипидемия характеризуется вариабельными картинами гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и комбинированной гиперлипидемии. Характерные биохимические маркеры этого состояния отсутствуют, хотя наблюдается повышенная продукция апо В₁₀₀. Диагноз ставится при установлении различных типов гиперлипидемии у ближайших родственников. Развивающаяся ИБС, ксантелазмы и роговичное кольцо являются клиническими симптомами комбинированной гиперлипидемии; в то же время для этого состояния не характерны ксантомы.

Семейная дисбеталипопротеинемия

Это состояние также называют заболеванием «широкой бета-полосы» или гиперлипопротеинемией III типа, так как в большинстве случаев определяется характерная электрофоретическая картина. Это состояние наблюдается у пациентов, гомозиготных по апо E2. В этом случае определяется меньшая аффинность рецепторов к остаточным частицам, чем к другим изоформам апо E, поэтому превращение промежуточных липопротеинов в ЛПНП снижено. Это приводит к гиперлипидемии, если E2/E2 фенотип сопровождается избыточной продукцией ЛПОНП, что наблюдается приблизительно у 10% индивидуумов, гомозиготных по этому типу аполипопротеина. Избыточная продукция ЛПОНП наблюдается при сахарном диабете, ожирении или гипотиреозидизме, поэтому эти состояния часто ассоциированы с семейной дисбеталипопротеинемией. Характерными клиническими симптомами являются кожные ксантомы и желтые полосы на ладонях. Комбинированная гиперлипидемия определяется и в результате накопления аномальных, богатых холестерином ЛПОНП (β-ЛПОНП). Семейная дисбеталипопротеинемия предрасполагает к ИБС и заболеваниям периферических сосудов.

Семейная гипертриглицеридемия

Семейная гипертриглицеридемия приводит к высоким уровням ТАГ в сыворотке в связи с увеличением концентрации ЛПОНП или ЛПОНП и хиломикронов. Патофизиологический дефект заключается в избыточной продукции ТАГ; в тяжелых случаях это состояние также сопровождается нарушением удаления богатых триацилглицеринами хиломикронов. Для таких случаев характерны низкие уровни холестерина ЛПВП вследствие снижения высвобождения поверхностных компонентов богатых ТАГ липопротеинов. Более тяжелые случаи гиперлипидемии определяются у пациентов, страдающих ожирением или злоупотребляющих алкоголем.

У пациентов с семейной гипертриглицеридемией существует высокий риск развития острого панкреатита.

Синдром хиломикронемии

Этот синдром характеризуется тяжелой гипертриглицеридемией, являющейся результатом накопления хиломикронов. Дефект состоит в нарушении очищения крови от хиломикронов вследствие отсутствия функциональной липопротеинлипазы или аномалии апо С-II (аполипопротеина, активирующего липопротеинлипазу). Уровни ТАГ при этом состоянии могут достигать 100 ммоль/л, хотя чаще всего определяются уровни в пределах 20—70 ммоль/л. Хиломикронемия определяет сливкоподобный вид плазмы, что становится очевидным при седиментации эритроцитов. Основные клинические симптомы связаны с накоплением хиломикронов в ретикулоэндотелиальной системе и проявляются в повторных случаях острого панкреатита, наличии ксантом, гепатоспленомегалии. Тяжелая хиломикронемия может также быть вторичной при злоупотреблении алкоголем или, редко, при нелеченом сахарном диабете I типа.

Гиперальфалипопротеинемия

Умеренная гиперхолестеринемия может иногда быть связанной с высокими уровнями холестерина ЛПВП, что наблюдается в ряде наблюдаемых случаев этого состояния. Это состояние не приводит к увеличению риска развития ИБС.

Исследования при гиперлипидемии

Характер дислипидотемий устанавливается измерением уровней общего холестерина, триацилглицеринов и холестерина ЛПВП в крови. При определении уровней триацилглицеринов необходимо осуществлять забор крови в состоянии натощак, так как прием пищи приводит к значительному повышению уровня ТАГ.

Нарушения обмена липидов

- Классификация ВОЗ, используемая для идентификации гиперлипидотемий, основана на их фенотипе.
- Причинные генетические и другие факторы риска во многих случаях гиперлипидемий еще неизвестны.
- Вторичные причины гиперлипидемий довольно часты и включают гипотиреоз, сахарный диабет, заболевания печени и злоупотребление алкоголем.

Лечение гиперлипидемии

Краеугольным камнем в лечении пациентов с гиперлипидемиями является специальная диета и изменение стиля жизни; другие формы лечения применяются в тех случаях, когда изменение характера питания и образа жизни неэффективно (табл. 78).

Лечение больных с гиперлипидемией — важнейший аспект в коррекции риска заболеваемости ИБС и панкреатитом. Лечение гиперлипидемии вместе с исключением других нелипидных факторов риска может существенно снижать риск развития и приводить к инволюции уже имеющейся ИБС.

Характер лечения пациентов во многом зависит от того, является гиперлипидемия первичной или вторичной. Решение о методах лечения гиперлипидемии во многом опирается на результаты биохимических исследований. Перед проведением липидо-понижающей терапии должно проводиться по крайней мере двухкратное определение липидного профиля пациентов (натошак).

Таблица 78

Лечение гиперлипидемии

Диета
Лекарственные препараты • Преимущественно снижающие уровень холестерина Смолы, секвестрирующие желчные кислоты, например холести- рмин Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, например симвастатин • Преимущественно снижающие уровень триацилглицеринов ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты • Снижающие уровни триацилглицеринов и холестерина Никотиновая кислота и аналоги
Экстракорпоральное удаление жиров • Аферез • Плазмаферез
Хирургическое лечение • Частичное шунтирование подвздошной кишки • Трансплантация печени

Диета

Одним из первых мероприятий при любой первичной гиперлипидемии должно быть изменение характера питания. В основном изменение должно быть направлено на снижение уровней холестерина и триглицеридов в плазме (рис. 165).

Этот рисунок иллюстрирует обычно рекомендуемую липидопонижающую терапию.

Так, рекомендуется, чтобы потребление красного мяса и масла было снижено, тогда как овощи, фрукты, бобовые, рыба увеличены в рационе. В дополнение к изменению состава диеты необходимо добиваться снижения веса до идеального выполнением упражнений, что

помимо влияния на липидный метаболизм будет нормализовать уровень глюкозы в крови, снижать артериальное давление.

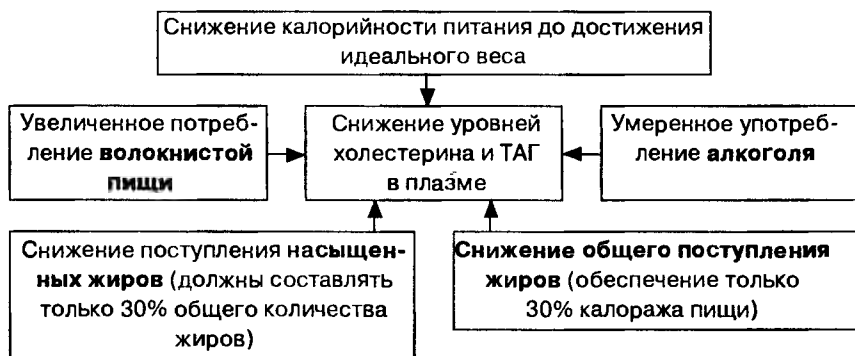


Рис. 165. Липидопонижающая диета

Лекарственная терапия

Лекарственную терапию гиперлипидемии необходимо рассматривать как дополнение к изменению стиля жизни и характера питания. Имеется ряд лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов и обладающих различными механизмами действия (табл. 79).

Секвестранты желчных кислот связывают эти кислоты в ЖКТ, ограничивают их всасывание в терминальных отделах подвздошной кишки и приводят к увеличению потерь желчных кислот с калом. В результате печень синтезирует большие количества желчных кислот из холестерина, снижая его уровень в плазме.

Наиболее применимыми препаратами для лечения первичной гиперлипидемии являются ингибиторы ГОМГ-КоА-редуктазы («статины»).

Применение двух статинов, правастатина и симвастатина, приводит к эффективному снижению коронарной заболеваемости и смертности.

Для лечения первичной или комбинированной гиперлипидемии часто используются фибраты.

Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП, снижая липолиз в жировой ткани и тем самым снижая приток НЭЖК в печень. В результате в плазме снижаются уровни ТАГ и холестерина, тогда как уровень холестерина ЛПВП повышается.

Таблица 79

Лекарственные препараты, снижающие уровни липидов

Группа препаратов	Основное действие
Смолы, секвестрирующие желчные кислоты	Блокируют реабсорбцию желчных кислот и снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП

Группа препаратов	Основное действие
Ингибиторы ГОМГ-КоА редуктазы	Ингибируют биосинтез холестерина и снижают уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП
Фибраты	Активируют липопротеинлипазу и снижают уровень триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Могут увеличивать уровень холестерина ЛПВП

Экстракорпоральное удаление жиров

Аферез представляет собой метод, при котором кровь пациента пропускается через аппарат, отделяющий плазму от форменных элементов. Затем проводится избирательное удаление ЛПНП, после чего плазма и клетки смешиваются и возвращаются пациенту. Такая процедура применяется для лечения пациентов, гомозиготных по семейной гиперхолестеринемии.

Хирургическое лечение

Хирургические методы обычно применяются у пациентов с тяжелой гиперлипидемией. Шунтирование терминальных отделов подвздошной кишки нарушает нормальные процессы энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что приводит к снижению уровней холестерина механизмами, описанными для секвестрантных смол. Для лечения пациентов, гомозиготных по семейной гиперхолестеринемии, применяется трансплантация печени. Трансплантируемая печень содержит рецепторы ЛПНП, отсутствующие у таких пациентов.

Лечение гиперлипидемии

- По крайней мере два определения липидного профиля (натощак) должны выполняться перед началом любой липидпонижающей терапии.
- Первоочередные мероприятия всегда включают изменение характера питания.
- Лекарственная терапия, если она необходима, должна рассматриваться как дополнение к диетотерапии.

Глава 13.

БИОХИМИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

В структуре заболеваемости и смертности онкологическая патология занимает одно из ведущих мест. Распространенность онкозаболеваний, отсутствие видимых клинических признаков на ранних стадиях, возможность излечения при ранней диагностике объясняют широкое применение биохимических методов в диагностике, мониторинге заболевания и контроле радикальности лечения.

РАК И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ

Влияние опухолевого роста на организм характеризуется локальными и системными эффектами (рис. 166).

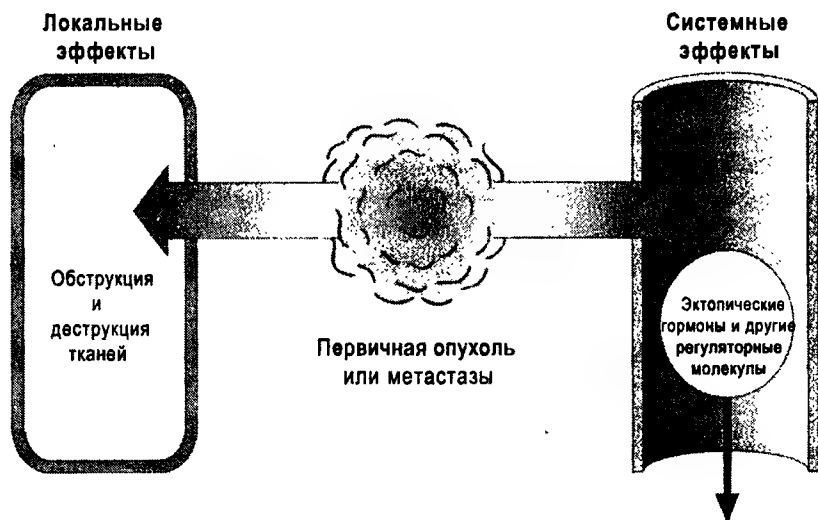


Рис. 166. Биохимические эффекты опухолевого роста

Следствием отсутствия лечения новообразовательных процессов может быть обструкция кровеносных и лимфатических сосудов, протоков различных органов, повреждение нервов, кровоизлияния и кровотечения, инфекции, некроз окружающих тканей и, в конечном итоге, смерть пациента. Раковые клетки, кроме того, могут секретировать токсины локально или в системный кровоток. И эндо-

кринные, и неэндокринные опухоли могут также секретировать гормоны или другие регуляторные молекулы. Одним из аспектов биохимической диагностики опухолей является определение у пациентов опухолевых маркеров.

Опухолевые маркеры представляют собой различные вещества, которые могут быть связаны с наличием или прогрессированием опухоли.

Локальные эффекты опухолей

Локальные эффекты опухоли могут вызывать широкий спектр нарушений, часто регистрируемых биохимическими методами. Это могут быть последствия обструкции кровеносных сосудов или протоков органов, например блокада желчевыводного протока карциномой головки поджелудочной приводит к повышению активности щелочной фосфатазы в сыворотке, а иногда к желтухе. Такие симптомы, связанные с локальными эффектами, могут быть первыми симптомами, заставляющими обеспокоиться пациента. Но они не всегда вызывают подозрение о наличии злокачественного процесса.

Печень является одним из основных мест метастазирования опухолей. Изолированное увеличение в сыворотке активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы — частый признак метастазирования. Однако иногда даже при значительном вовлечении в процесс печени биохимические отклонения могут отсутствовать. Умеренное увеличение активности трансаминаз, АЛТ и АСТ, обычно наблюдается при высокой скорости деструкции клеток.

Метастазирование опухоли в жизненно важные органы может приводить к полной функциональной недостаточности этих органов и всего организма. Например, деструкция коры надпочечников опухолью сопровождается недостаточной выработкой альдостерона и кортизола, что имеет фатальные последствия.

Быстрый опухолевый рост часто приводит к биохимическим отклонениям. Так, лейкемия и лимфома обычно характеризуются повышением в сыворотке концентрации уратов, что связано с интенсификацией клеточного метаболизма. У таких пациентов часто повышена активность лактатдегидрогеназы сыворотки, что является отражением высоких концентраций фермента в опухоли и высокой скорости обменных процессов в клетках. Обширные опухоли могут испытывать дефицит кровоснабжения и соответственно дефицит обеспечения кислородом, результатом чего обычно является интенсификация анаэробного гликолиза и развитие лактоацидоза.

У пациентов с малигнизацией может развиваться почечная недостаточность по следующим причинам:

- обструкция мочевыводящих путей;
- гиперкальциемия;

- протеинурия Бенс-Джонса;
- гиперурикемия;
- нефротоксичность цитотоксических препаратов.

Раковая кахексия

Раковая кахексия — это характерное исхудание, часто наблюдаемое у раковых больных. Симптомы состояния включают анорексию, сонливость, потерю веса, мышечную слабость, анемию и лихорадку. Развитие раковой кахексии связано со многими факторами, не установленными в полной мере. Достоверным можно считать, что при этом состоянии имеет место дисбаланс между энергообеспечением и потребностями организма в энергии. Это связано с рядом причин:

- неадекватным поступлением пищи;
- нарушениями переваривания и всасывания;
- конкуренцией между здоровыми тканями и опухолью за нутриенты. Растущая опухоль обладает высокой скоростью метаболизма и может лишать организм нутриентов. Одним из следствий этого является падение уровня холестерина в плазме у раковых больных;
- увеличенными энергопотребностями у раковых больных. Реакция организма на опухоль подобна метаболическому ответу на повреждение и проявляется увеличением скорости обменных процессов, изменением метаболизма тканей.

Распространение опухоли может приводить к развитию инфекции, дисфагии, стойкой рвоты и диареи — всего того, что может способствовать усугублению описанной картины раковой кахексии.

Наблюдения, показавшие, что даже небольшие опухоли могут оказывать существенное влияние на метаболизм в целом, подтверждают способность раковых клеток секретировать или вызывать высвобождение гуморальных агентов, приводящих к метаболическим изменениям при раковой кахексии. Некоторые из этих факторов, такой, например, как фактор некроза опухолей, могут быть идентифицированы. Этот цитокин секретируется активированными макрофагами и действует на различные ткани, включая мышцы, жировую ткань и печень.

Эктопическая продукция гормонов

Характерным признаком некоторых опухолей является их способность секретировать гормоны, даже если источником опухоли не является эндокринный орган. Обозначаемая как эктопическая продукция, секреция гормонов опухолями часто предполагается, но редко доказывается (рис. 167).

Для небольших клеток карциномы, наиболее агрессивного рака легких, четко показана эктопическая продукция гормона АКТГ. Экто-

пическая секреция АКТГ вызывает синдром Иценко-Кушинга, избыточную продукцию кортизола. Однако классические клинические симптомы синдрома Иценко-Кушинга при быстро прогрессирующей эктопической секреции АКТГ обычно не проявляются. Биохимические признаки включают гипокалиемию и метаболический алкалоз, что может быть единственным свидетельством такого состояния.

У пациентов со злокачественным ростом может развиваться **синдром неуместного антидиуреза**, когда происходит задержка воды в организме и развивается гипонатриемия. Это, вероятно, наиболее частое биохимическое отклонение, наблюдаемое у раковых больных, и связано оно с гипофизарной секрецией АДГ в ответ на неосмотические стимулы. Неуместный антидиурез часто объясняют эктопической секрецией АДГ, хотя это наблюдается довольно редко.

Некоторые разновидности рака вызывают гиперкальциемию. Во многих случаях это связано с секрецией **паратгормонподобного белка**, называемого так потому, что этот белок подобен паратгормону по структуре и функции.

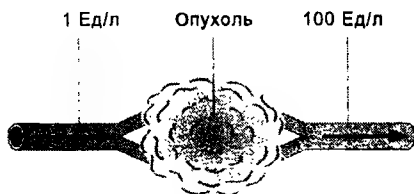
(а)

Снижение уровня гормона после хирургического удаления опухоли. Убедительное доказательство, но может быть связано с секрецией опухолью рилизинг-фактора, например продукция гормона роста может вызываться продукцией соматолиберина



(б)

Демонстрация, что уровни гормона в артериальной крови, питающей опухоль, меньше уровней в крови, оттекающей от опухоли



(в)

Гормоны могут экстрагироваться из опухоли. Убедительное доказательство, но эффект может объясняться абсорбцией гормонов опухолью



(г)

Гистохимическая демонстрация гормона в секреторных гранулах опухолевых клеток и мРНК для гормонов в опухоли. Основное доказательство

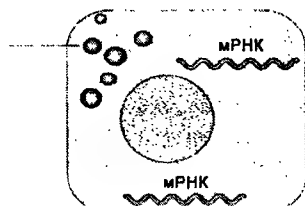


Рис. 167. Доказательства эктопической продукции гормонов

Последствия лечения рака

Противоопухолевая терапия чревата серьезными последствиями. После лучевой и химиотерапии может развиваться половая недостаточность. Следствием применения цитотоксических препаратов, например цисплатина, могут быть гипомагнемия и гипокалиемия. У пациентов после лечения метотрексатом может развиваться дефицит витамина В₉.

Гипернатриемия часто является следствием массивной гибели клеток, наблюдаемой при лечении цитотоксическими препаратами ряда опухолей, в частности лимфом и некоторых типов лейкозов. Это состояние известно как **синдром опухолевого лизиса**.

Рак и его последствия

- Рак может вызывать клинические синдромы и симптомы у пациентов, вызывая обструкцию, оказывая давление или разрушая нормальные ткани.
- Раковая кахексия характеризуется анорексией, сонливостью, мышечным истощением, потерей веса и анемией.
- Некоторые неэндокринные опухоли секретируют гормоны, например карцинома легкого может секретировать АКТГ.
- Гипонатриемия, вызванная задержкой воды, наиболее частое биохимическое отклонение, наблюдаемое у раковых больных.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Опухолевый маркер — это вещество, которое может свидетельствовать о наличии или прогрессировании опухоли. На практике клинические биохимические лаборатории определяют маркеры, присутствующие в крови, хотя термин «опухолевые маркеры» также применим к веществам, находящимся на поверхности или внутри клеток, фиксированных замораживанием или парафинированием.

Опухолевые маркеры могут секретироваться или высвобождаться в плазму опухолевыми клетками. Такие маркеры необязательно являются уникальными продуктами злокачественных клеток, они могут просто продуцироваться опухолью в больших количествах, чем здоровыми клетками.

Опухолевые маркеры обычно делят на несколько групп: они могут быть **гормонами**, например хорионический гонадотропин человека, секретируемый хориокарциномой; или **ферментами**, например простатическая кислая фосфатаза при карциноме предстательной железы; или **эмбриональным антигеном**, например карциноэмбриональный антиген при колоректальной карциноме.

Использование опухолевых маркеров

Опухолевые маркеры могут применяться с различными целями. Наибольшее значение они имеют в мониторинге лечения и

оценке радикальности лечения (рис. 168), но они также используются в диагностике, прогнозировании и скрининге на наличие заболевания.

Мониторинг лечения

Мониторинг лечения — это та область, где большинство опухолевых маркеров находит широкое применение. Снижение концентрации маркера является свидетельством успешного лечения: хирургического, химио-, радиотерапевтического или их комбинации.

Однако скорость снижения уровней опухолевых маркеров должна соотноситься с данными о времени полужизни этих веществ. Более медленное по сравнению с ожидаемым падение уровней опухолевого маркера может свидетельствовать о неполном устранении опухоли.

Оценка радикальности лечения

Даже после успешно проведенного лечения необходимо продолжать мониторинг опухолевых маркеров. Их появление или увеличение концентрации может свидетельствовать о рецидиве злокачественного процесса, что является одним из оснований для назначения лечебных мероприятий «второй очереди».



Рис. 168. Применение опухолевых маркеров

Диагностика

Изолированное определение маркеров редко используется в диагностическом процессе. При наличии клинических, рентгенологических и особенно гистологических доказательств малигнизации определение опухолевых маркеров в крови часто подтверждает диагноз.

Прогноз

Для составления прогноза необходимо учитывать данные о соотношении концентрации опухолевых маркеров и массы опухоли. Например, хорионический гонадотропин хорошо коррелирует с массой хориокарциномы; хорионический гонадотропин и α -фетопротеин коррелируют с массой тестикулярной тератомы, а парапротеины коррелируют с массой опухолевой ткани при множественной миеломе.

Скрининг наличия заболевания

Опухолевые маркеры не должны применяться для скрининга злокачественного роста в повседневной клинической практике. Хотя теоретически такое использование маркеров возможно.

Исключение из этого правила составляет население с повышенным риском заболевания. Например, определение кальцитонина, концентрация которого увеличивается у больных с медуллярной карциномой щитовидной железы, может быть использовано для скрининга заболевания. Больному с повышенными уровнями кальцитонина можно рекомендовать выполнение профилактической тиреоидэктомии.

Опухолевые маркеры с установленным клиническим значением

Маркеры играют важную роль в идентификации опухолей из зародышевых клеток и хориокарцином. В таблице 80 представлены опухолевые маркеры, нашедшие применение в клинической практике.

Перспективы

Получение моноклональных антител к опухолевым клеткам и их мембранам привело к разработке новых методов определения опухолевых маркеров. Сейчас нет сомнений в том, что опухолевые маркеры эффективны в мониторинге лечения. Поиски ученых направлены на выявление «современных» маркеров, которые могут использоваться для скрининга населения, диагностики, прогноза, мониторинга лечения, оценки радикальности терапии. Однако способность опухолей изменять экспрессию своих поверхностных антигенов усложняет эту задачу.

**Клинические ситуации, при которых показано применение
опухолевых маркеров**

Маркер	Опухоль	Скрининг	Диагноз	Прогноз	Мониторинг	Радикальность
α-фето-протеин	Зародышевые клетки		✓	✓	✓	✓
α-фето-протеин	Гепатома	✓	✓		✓	✓
Хорионический гонадотропин	Зародышевые клетки		✓	✓	✓	✓
Хорионический гонадотропин	Хориокарцинома	✓	✓	✓	✓	✓
СА 125	Яичники		✓		✓	✓
Кислая фосфатаза	Простата		✓		✓	✓
Простатический специфический антиген	Простата		✓		✓	✓
Карциноэмбриональный антиген	Колоректальная область				✓	✓
Кальцитонин	Медуллярная карцинома щитовидной железы	✓	✓		✓	✓
Гормоны	Эндокринные железы		✓		✓	✓
Парапротеин	Миелома		✓		✓	✓

Опухолевые маркеры

- Основное применение опухолевых маркеров связано с мониторингом лечения, хотя они могут также применяться для скрининга, диагностики, прогноза и оценки радикальности лечения.
- Определение кальцитонина применяется для скрининга медулярной карциномы щитовидной железы.
- Определение α -фетопротеина, парапротеинов, простатоспецифического антигена и различных гормонов используется в диагностике новообразований.

ГОРМОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Гормоны ЖКТ

В регуляции функций ЖКТ принимают участие более 30 идентифицированных веществ (табл. 81).

Таблица 81

Вещества, регулирующие функцию ЖКТ

Вещество	Тип регулятора	Основное действие
Гастрин	Гормон	Желудочная секреция кислоты и пепсина
Холецистокинин	Гормон	Секреция панкреатических ферментов
Секретин	Гормон	Секреция панкреатических бикарбонатов
Желудочный ингибиторный полипептид	Гормон	Увеличивает опосредованное глюкозой высвобождение инсулина. Ингибирует секрецию соляной кислоты
Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)	Нейротрансмиттер	Расслабление гладкой мускулатуры. Стимулирует секрецию панкреатических бикарбонатов
Мотилин	Гормон	Иницирует кишечную перистальтику
Соматостатин	Гормон Нейротрансмиттер Паракринный регулятор	Многочисленные ингибиторные эффекты

Вещество	Тип регуляторов	Основное действие
Панкреатический полипептид	Гормон Паракринный регулятор	Ингибирует секрецию панкреатических бикарбонатов и белков
Энкефалины	Нейротрансмиттеры	Опиатоподобное действие
Субстанция Р	Нейротрансмиттер Паракринный регулятор	Сокращение гладкой мускулатуры

Некоторые из этих веществ являются **классическими гормонами**, хотя эндокринные клетки ЖКТ не сгруппированы вместе в дискретном органе, а широко разбросаны по всему тракту. Другие вещества являются **локальными паракринными регуляторами или нейротрансмиттерами**. Некоторые из этих биохимических регуляторов действуют всеми тремя путями. Например, соматостатин обладает гормональной активностью, присутствует в нейронах, и, кроме того, обладает паракринной активностью в привратнике желудка. Функции многих указанных регуляторных молекул остаются невыясненными, но их избыточная секреция иногда может быть причиной специфических клинических нарушений.

Желудочно-кишечные заболевания

Гастрин и синдром Золлингера-Эллисона

Гастрономы секретируют большое количество гастрина, стимулирующего избыточную секрецию желудком HCl, которая вызывает изъязвление. Такие пептические язвы резистентны к обычной терапии. Тяжелое изъязвление при этом заболевании представляет большую угрозу пациентам, чем злокачественный рост и распространение опухоли. Диагностическими признаками синдрома Золлингера-Эллисона являются гипергастринемия и гиперсекреция HCl. Несмотря на то, что поджелудочная железа не содержит большого количества гастрин-секретирующих клеток, большинство гастрином, тем не менее, являются карциномами именно островковых клеток. Часто гастриномы развиваются в ассоциации с другими опухолями.

ВИПомы и синдром водянистой диареи

Эндокринные причины хронической диареи довольно редки. Синдром, включающий водянистую диарею и крайнюю степень ослабления, связанного с потерей калия, чаще всего обусловлен избыточной продукцией вазоактивного интестинального полипептида (ВИП).

Убеденность в том, что другие причины диареи — инфекция, мальабсорбция — исключены, наличие тяжелой водянистой диареи и гипокалиемии при нормальном или низком уровне секреции HCl подтверждают наличие у пациента ВИПомы. Диагноз также подтверждается обнаружением повышенной концентрации ВИП в плазме. Опухоли обычно локализируются в поджелудочной железе. Лечение выбора является хирургическое удаление опухоли.

Глюкагономы

Глюкагономы — редкие заболевания, представляющие собой злокачественные опухоли, которые появляются в панкреатических островках. Клинические симптомы включают характерные дерматиты, умеренный сахарный диабет и низкие концентрации аминокислот в плазме. Диагноз может подтверждаться определением повышенных уровней глюкагона в плазме. В качестве лечебных мероприятий показано хирургическое вмешательство, хотя большинство опухолей иноперабельно.

Соматостатиномы

Это редкие опухоли панкреатических островковых клеток, чаще всего злокачественные. Клинические симптомы включают умеренный сахарный диабет, диарею, мальабсорбцию и желчнокаменную болезнь. Диагноз ставится на основании определяемого увеличения концентрации соматостатина в плазме. Хирургическое вмешательство показано, если опухоль локализована, в других случаях показано химиотерапия.

Опухоли, секретирующие панкреатический полипептид

Эти опухоли редки. Клинические симптомы чаще связаны с локальными эффектами опухоли, чем с действием гормона.

Карциноидные опухоли и карциноидный синдром

Карциноидные опухоли, определяемые в ЖКТ, чаще всего локализируются в аппендиксе и илеоцекальной области. Кроме того, они могут образовываться в легких или яичниках, а иногда одновременно во многих местах. Эффекты опухоли зависят от ее локализации. Большинство опухолей, локализующихся в аппендиксе доброкачественны, тогда как опухоли из подвздошной и тощей кишки — злокачественны. У многих, но не у всех пациентов с карциноидными опухолями развивается карциноидный синдром, характеризующийся приливами и диареей. Эти симптомы в основном связаны с секрецией серотонина, хотя другие опухоли могут продуцировать гистамин. Серотонин — это вазоконстриктор, присутствующий в высоких концентрациях в тромбоцитах и высвобождающийся во время свертывания крови. Диагностическим тестом карциноидного синдрома является определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты, метаболита серотонина, в моче (рис. 169).

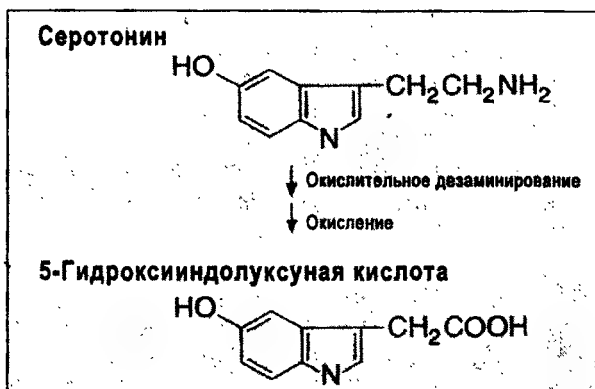


Рис. 169. Серотонин и его метаболиты

Также информативно определение концентрации в плазме серотонина. Для лечения приливов и диареи применяются лекарственные препараты; хирургическое вмешательство является лечением выбора.

Карциноидные опухоли могут эктопически продуцировать АКТГ, что является хорошо известной причиной синдрома Иценко-Кушинга.

Множественная эндокринная неоплазия

Множественные эндокринные неоплазии представляют собой врожденные нарушения. Синдромы обычно передаются по аутосомно-доминантному типу. Часто в процесс вовлекаются паращитовидные железы, гипофиз, поджелудочная и щитовидная железы, надпочечники. Предполагается, что клетки, определяемые в этих опухолях нередко имеют эмбриональное происхождение. Выделяют три хорошо изученных синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) (рис. 170).

I тип МЭН характеризуется гиперпаратиреоидизмом, сопровождающимся опухолями гипофиза и поджелудочной железы. Гиперкальциемия, вызванная избыточной секрецией паратгормона — доминирующий признак этого синдрома. Наиболее частой гипофизарной опухолью является нефункциональная хромофобная аденома, которая сама не секретирует гормон, но может оказывать влияние на секрецию других аденогипофизарных гормонов. Наиболее частой панкреатической опухолью при МЭН I-го типа является опухоль из островковых клеток, продуцирующая гастрин. Секреция гастрина может приводить к изъязвлению желудка.

При **IIa типе МЭН** медуллярная карцинома щитовидной железы ассоциирована с гиперпаратиреоидизмом и билатеральной феохромоцитомой. Медуллярная карцинома щитовидной железы диагностируется на основании определения повышенных концентраций каль-

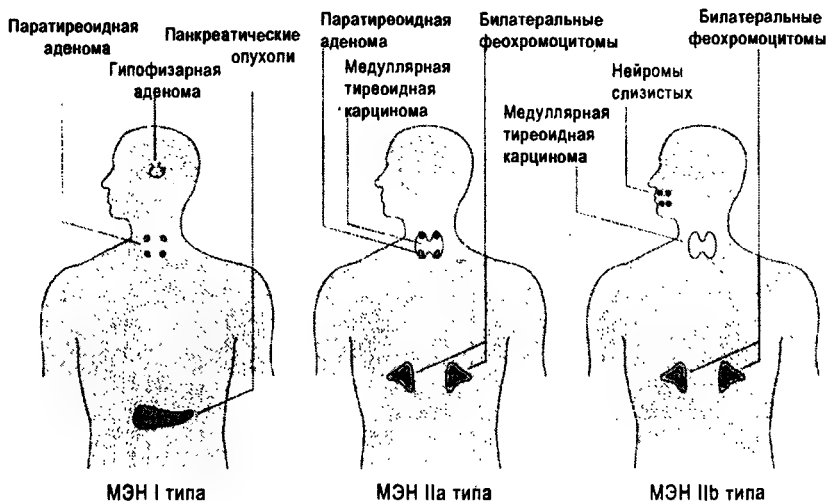


Рис. 170. Классификация МЭН-синдромов

цитонина в сыворотке, хотя для определения нарушений кальцитониновой регуляции могут быть необходимыми провокационные тесты, такие, как инфузия кальция и/или введение пентагастрина (рис. 171).

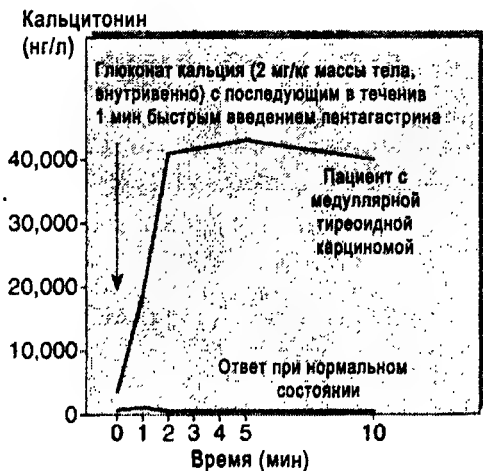


Рис. 171. Кальциевый и пентагастриновый провокационный тест секреции кальцитонина

Определяется усиленный ответ на введение кальция и пентагастрина у пациента с медуллярной карциномой щитовидной железы.

При **IIb типе МЭН** определяются медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитомы и множественные нейромы слизистых. Наличие этих нейромы на языке, губах, слизистой щек — наиболее характерный признак этого синдрома. Нейромы также часто обнаруживаются в ЖКТ и могут вызывать определенные трудности при глотании, диарею или запор.

Лечение

Избыточная продукция гормонов, наблюдаемая при МЭН синдромах, приводит к прогнозируемым клиническим эффектам. Лечение выбора является хирургическое вмешательство. Каждое из трех нарушений, наблюдаемых при IIa типе МЭН, являются потенциально летальными, поэтому жизненно необходимы ранняя диагностика и оперативное лечение. Обязательным компонентом ведения пациентов с установленным МЭН-синдромом является обследование других членов семьи. Помочь в диагностике медуллярной карциномы щитовидной железы могут провокационные тесты, такие, как показано на рисунке 171, так как базовые концентрации кальцитонина у таких пациентов могут находиться в референтных пределах. Этим пациентам показано раннее хирургическое лечение.

Гормоны ЖКТ и множественная эндокринная неоплазия

- Клинические нарушения, связанные с регуляторными пептидами ЖКТ, — нечастые состояния.
- Гастроинтомы секретируют гастрин, вызывающий гиперсекрецию HCl и изъязвление.
- ВИПомы — редкая причина хронической диареи и потери калия.
- У некоторых пациентов с карциноидными опухолями развиваются приливы и диарея, что, вероятнее всего, связано с гиперпродукцией серотонина.
- Синдромы множественной эндокринной неоплазии – это врожденные состояния, характеризующиеся нарушением функции нескольких эндокринных желез.

Глава 14.

ОБМЕН ПУРИНОВ И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Пурины, аденин и гуанин, являются структурными компонентами нуклеотидов, выполняющих разнообразные функции в организме. К нуклеотидам относится АТФ, что объясняет значение пуринов в энергетическом обмене. Пуриновые основания являются компонентами нуклеиновых кислот, вторичных посредников в действии гормонов, кофакторов и переносчиков метаболитов в различных биохимических реакциях. Почти вся мочевая кислота в организме человека образуется при катаболизме пуриновых оснований, источником которых служат эндогенные и пищевые нуклеотиды.

Мочевая кислота у человека является конечным продуктом обмена пуринов, хотя некоторые млекопитающие обладают ферментом уриказой, метаболизирующим мочевую кислоту в более растворимое вещество аллантаин.

К повышению концентрации уратов в сыворотке приводят многие состояния; кроме того гиперурикемия развивается при ряде наследственных метаболических заболеваний в результате дефектов пуринового обмена или в результате ферментодefицитных состояний, вторично влияющих на обмен уратов.

При физиологических концентрациях водородных ионов мочевая кислота ионизирована и присутствует в плазме в виде урата натрия (рис. 172).

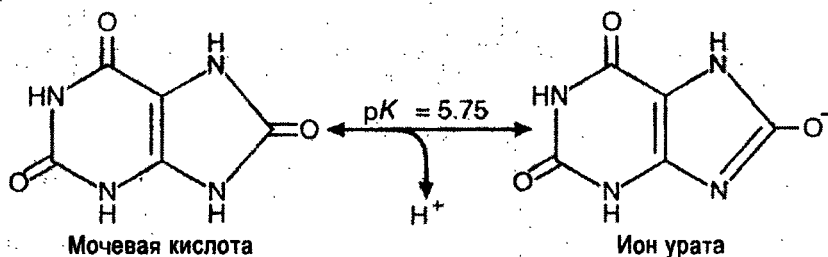


Рис. 172. Мочевая кислота и ее соль (урат)

Мочевая кислота и ее соли — ураты — плохо растворимые в воде молекулы, которые при повышении концентрации быстро кристаллизуются и агрегируют, следствием чего может быть подагра, нефролитиаз и нефропатия.

Обмен пуринов

Синтез пуринов

Пурины синтезируются из аминокислот, формиата и CO_2 . Упрощенная схема синтеза представлена на рисунке 173. Первые этапы синтеза включают присоединение аминогруппы глутамина к рибозному кольцу 5-фосфорибозилпирозинфосфата (ФРПФ). Эта реакция, являющаяся основным местом регуляции синтеза, катализируется **ФРПФ-амидотрансферазой**.

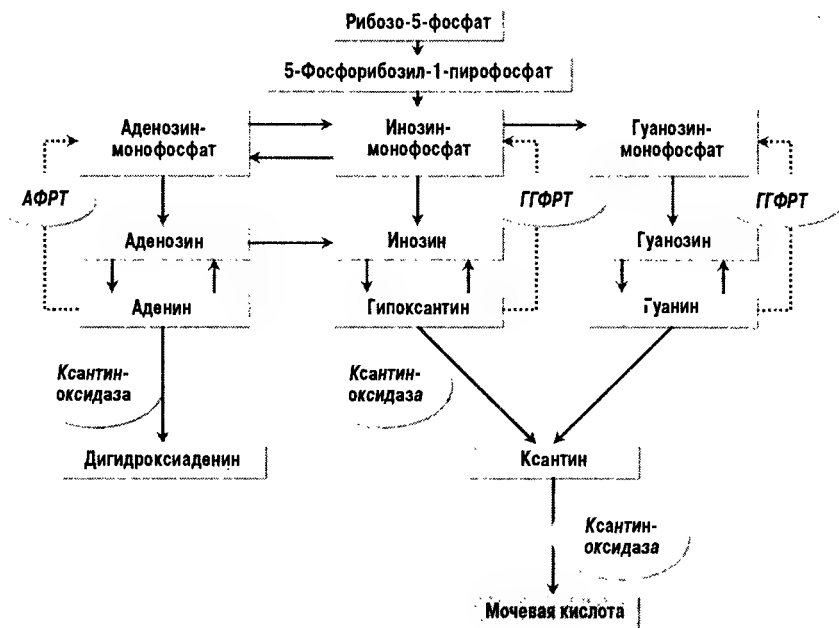


Рис. 173. Образование мочевой кислоты

Резервные пути показаны пунктирными линиями;
ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза,
АФРТ — аденинфосфорибозилтрансфераза.

Активность этого фермента по механизму отрицательной обратной связи регулирует пуриновые монофосфаты. Инозинмонофосфат — предшественник основных пуринов, аденина и гуанина, небольшая часть его превращается в ксантин и гипоксантин. Избыточная продукция пуринов приводит к избыточному образованию уратов и подагре. Одной из причин этого является мутантная форма **ФРПФ-синтетазы**, повышенная активность которого приводит к увеличению синтеза пуринов и мочевой кислоты.

Резервный путь синтеза пуринов

Для синтеза пуринов *de novo* необходимы значительные количества энергии в виде АТФ, поэтому в организме представлены механизмы реутилизации пуринов, в ходе которой образуются пуриновые монофосфаты. Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза превращает гуанин и гипоксантин соответственно в гуанин- и инозинмонофосфат. С дефицитом именно этого фермента связан синдром Леша-Нихана. Другой фермент, аденин-фосфорибозилтрансфераза, сохраняет аденин, превращая его в соответствующий монофосфат.

Распад пуринов и образование мочевой кислоты

Катаболизм пуринов происходит общими путями, приводящими к образованию мочевой кислоты. Нуклеазы отщепляют от нуклеиновых кислот нуклеотиды, которые затем метаболизируются нуклеотидазами.

Метаболизм адениновых нуклеотидов включает превращение в инозин через инозинмонофосфат, а также через аденозин. Дезаминирование аденозина в инозин контролируется **аденозиндезаминазой**, дефицит которой связан с тяжелым синдромом комбинированного иммунодефицита. Превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту осуществляется ферментом **ксантиноксидазой**. Лекарственный препарат аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы и используется в лечении гиперурикемии.

Распад пуринов и образование мочевой кислоты

В норме в организме человека находится около 7 ммоль мочевой кислоты. Ежедневно продуцируется около 2 ммоль этого вещества.

Ураты экскретируются двумя путями:

- **Через почки.** Почками экскретируется большая часть уратов. Почечные превращения уратов сложны. Они свободно фильтруются в клубочках, но 99% мочевой кислоты реабсорбируется в проксимальных канальцах. Дистальные канальцы также секретируют ураты, но большая их часть вновь реабсорбируется. Механизм канальцевой секреции уратов наиболее важен в выведении этих веществ. Канальцевая секреция уратов может угнетаться избыточной экскрецией других органических кислот, таких, как кетоновые тела и молочная кислота. Количество уратов, экскретируемых с мочой, составляет около 10% от количества вещества, профильтрованного клубочками.
- **Через ЖКТ.** Меньшие количества уратов экскретируются в ЖКТ, где они расщепляются бактериями до CO_2 и аммиака. Этот процесс называется **уриколиз**.

Гиперурикемия

Концентрация уратов в сыворотке у мужчин выше, чем у женщин, и имеет тенденцию к повышению с возрастом. Даже в пределах ре-

ферентных уровней сывороточные ураты находятся в состоянии, близком к насыщению. Удержанию молекул в растворе способствует наличие белков.

Константа диссоциации мочевой кислоты (**рК**) составляет 5,75 и, следовательно, при pH 7,4 это вещество в основном находится в ионизированной форме. Большинство уратов сыворотки представлены натриевой солью. Это вещество лучше растворимо в воде, чем мочевая кислота, тем не менее при повышении концентрации в сыворотке натриевые ураты могут осаждаться в мягких тканях.

pH мочи обычно ниже аналогичного показателя сыворотки и при значении, равном 5,75, 50% уратов находится в форме мочевой кислоты, хуже растворимой по сравнению с натриевой солью.

Механизмы гиперурикемии

Причины повышения уровней уратов в сыворотке — гиперурикемии — систематизированы на рисунке 174. Механизмы гиперурикемии включают увеличение продукции, снижение экскреции уратов или оба процесса одновременно. Генетические причины гиперурикемии известны как *первичные нарушения*, имеются также *вторичные причины*. Большинство первичных причин связано со снижением экскреции уратов (90% случаев) и меньшее — с увеличенной продукцией (10%).

Увеличенная продукция уратов

Идиопатическая (первичная) гиперурикемия. У многих лиц с гиперурикемией определяется увеличение скорости продукции уратов, хотя механизмы этого состояния неясны (идиопатическая гиперурикемия). У таких пациентов может определяться увеличение количества предшественников синтеза уратов — ФРПФ и глутамина. Повышение внутриклеточных уровней ФРПФ может обуславливаться повышенной активностью ФРПФ-синтетазы. Кроме ФРПФ субстратом скоростьюлимитирующей реакции синтеза пуринов является глутамин, поэтому его избыток также может приводить к усиленной продукции пуринов.

Врожденные метаболические нарушения. Описаны частичные и полные дефекты активности ГГФРТ. Они приводят к увеличению внутриклеточных уровней уратов за счет сниженной утилизации, так как активность резервных путей пуринового метаболизма угнетена. При этих состояниях первичным является увеличение продукции уратов. Врожденные метаболические нарушения также могут вызывать вторичное увеличение концентрации уратов. При дефиците глюкозо-6-фосфатазы (болезнь накопления гликогена I типа) происходит усиленный обмен АТФ. Гиперурикемия наблюдается и при других болезнях накопления гликогена, что связано со сниженным ресинтезом АТФ.

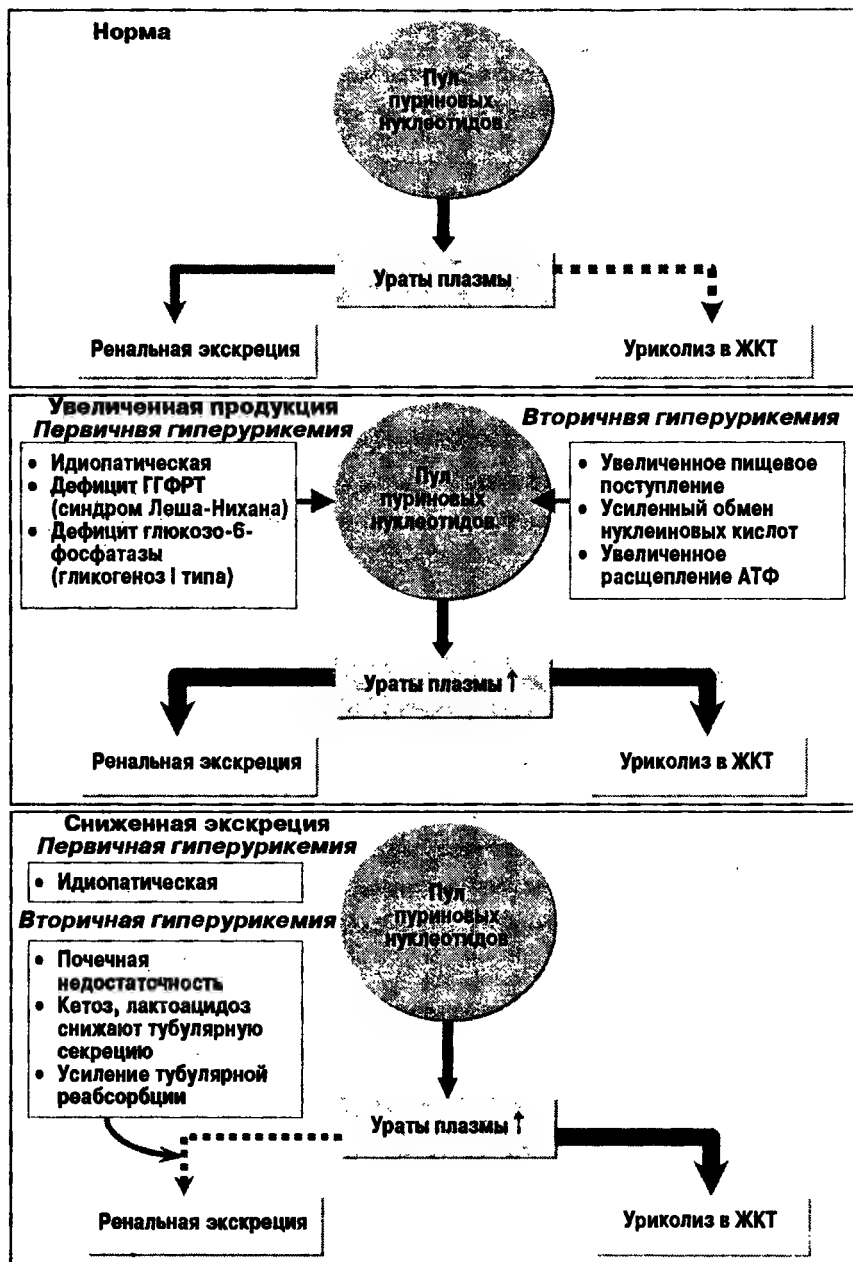


Рис. 174. Причины гиперурикемии

Этанолиндуцированная гиперурикемия. Потребление этанола приводит к увеличению концентраций сывороточных уратов двумя механизмами — увеличенной продукцией и сниженной ренальной экскрецией. Увеличенная продукция связана с ускоренным расщеплением АТФ, необходимого для синтеза ацетата из этанола. Ацетат в ходе АТФ-зависимых превращений метаболизируется в ацетил-КоА. Результатом потребления этанола также является усиленная продукция лактата, приводящая к повышению уровней уратов в сыворотке, что связано с угнетением лактатом механизмов экскреции уратов.

Тяжелобольные пациенты. У тяжелобольных пациентов может наблюдаться увеличение продукции уратов, в основе которого лежит тканевая гипоксия, приводящая к усиленному расщеплению АТФ. Нарушение обеспечения нутриентами, дополняющее тканевую гипоксию у таких пациентов, приводит к снижению ресинтезу АТФ и ускоренному распаду этого нуклеотида.

Малигнизация. Гиперурикемия нередко наблюдается при миело- и лимфопролиферативных нарушениях. Причина гиперурикемии состоит в ускорении клеточных метаболических процессов, приводящих к увеличенному синтезу уратов.

Сниженная экскреция уратов

Снижение экскреции уратов — более частая причина гиперурикемии, чем увеличение продукции, и может вызываться первичными и вторичными причинами.

Первичная (идиопатическая) гиперурикемия. У большинства пациентов с подагрой определяется сниженная экскреция уратов, причина которой не установлена. Предполагают, что существенное значение имеет снижение тубулярной (канальцевой) секреции уратов.

Вторичные причины. Сниженная экскреция уратов определяется при почечной недостаточности как результат падения скорости гломерулярной фильтрации. Усиление канальцевой (тубулярной) реабсорбции происходит при состояниях, характеризующихся снижением объема внеклеточной жидкости, например при дегидратации и терапии диуретиками. При накоплении органических кислот в организме угнетаются механизмы канальцевой секреции уратов (это происходит при кетоацидозе, лактоацидозе, приеме салицилатов).

Гиперурикемия при беременности

При нормально протекающей беременности уровни уратов в сыворотке снижаются, что связано с задержкой воды в организме. Однако уровни уратов могут повышаться при преэклампсии и эклампсии, что обусловлено снижением ренального клиренса. Увеличение сывороточных концентраций уратов у матерей корреляционно связано с увеличенной перинатальной смертностью.

Подагра

Подагра характеризуется повторными приступами острого артрита, при котором кристаллы моноводяного урата определяются в лейкоцитах синовиальной жидкости пораженных суставов. Несмотря на то, что только у небольшого числа пациентов с гиперурикемией развивается подагра, у всех больных подагрой уровни мочевой кислоты в сыворотке повышены. Отложения урата натрия (тофы) определяются в мягких тканях, в частности вокруг суставов конечностей и в ушных раковинах. У больных подагрой могут наблюдаться заболевания почек и образование почечных камней.

Причины

Артрит и лихорадка обусловлены взаимодействием кристаллов уратов с полиморфноядерными лейкоцитами, что приводит к высвобождению цитокинов, таких, как интерлейкин 1 и лейкотриен В₄.

Клинические симптомы

Подагра в основном поражает мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. В большинстве случаев заболевание проявляется как моноуставной артрит, хотя часто прогрессирование подагры приводит к поражению многих суставов. Большой палец ноги является местом первого приступа заболевания в 50% случаев, и у 90% пациентов он вовлечен в патологический процесс. Часто поражаются и другие суставы ног и рук. Пораженные суставы воспаляются, развивается лихорадка и лейкоцитоз. Приступы длятся от нескольких часов до нескольких недель и обычно заканчиваются полной ремиссией. В отсутствие лечения приступы повторяются с нарастающей частотой и прогрессируют в хроническую подагру. Она характеризуется отложениями урата натрия вокруг суставов, что приводит к суставным выпотам, эрозии костной ткани и деструкции сустава.

Диагностика

Ряд других артритных состояний может напоминать подагру, но дифференцировать подагру позволяет определение характерных кристаллов уратов в лейкоцитах из синовиальной жидкости пораженных суставов. Большинство псевдоподагрических состояний связано с отложением кристаллов пирофосфата кальция. Диагноз подагры также может подтверждаться определением высоких уровней уратов в сыворотке пациентов. Вместе с тем необходимо помнить, что определение в сыворотке нормальных уровней уратов не исключает подагры, так как гиперурикемия может развиваться позднее.

Лечение

Острые приступы лечатся противовоспалительными препаратами, в частности колхицином и индометацином. Для длительной терапии используются препараты, снижающие уровни уратов в плазме.

Так, аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу и, следовательно, синтез мочевой кислоты. Уровни сывороточных уратов могут также снижаться препаратами, стимулирующими экскрецию уратов — урикозурическими агентами (например пробенецидом).

Осложнения

Заболевания почек. Отложение кристаллов урата натрия в интерстициальной ткани почек происходит при хронической гиперурикемии, тогда как у пациентов с увеличенной мочевой экскрецией уратов наблюдается отложение кристаллов в собирательных трубках и почечной лоханке. Иногда это может приводить к развитию острой почечной недостаточности, что обычно наблюдается при быстром лизисе злокачественных клеток в результате химиотерапии.

Нефролитиаз. Снижение концентрации уратов сыворотки при урикозурической терапии приводит к мобилизации отложений уратов, вызывая преходящее увеличение концентрации уратов в моче и повышая риск кристаллурии и нефролитиаза.

Аномальная активность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы

Синдром Леша-Нихана

Это одно из генетических X-связанных заболеваний, вызываемое дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, фермента, участвующего в запасании пуриновых оснований для ресинтеза пуриновых нуклеотидов. Синдром характеризуется избыточной продукцией мочевой кислоты, гиперурикемией и неврологическими нарушениями, включающими самоповреждение и задержку умственного развития.

Частичный дефект ГГФРТ

Частичный дефицит ГГФРТ определяется у 1% больных подагрой. Начало подагры у таких пациентов более раннее и превалирующим синдромом является нефролитиаз (75% случаев). Редко могут наблюдаться умеренные неврологические нарушения.

Гиперурикемия

- Мочевая кислота образуется при распаде эндогенных и экзогенных пуринов.
- Гиперурикемия может вызываться: увеличенной скоростью синтеза пуринов; увеличенной скоростью обмена нуклеиновых кислот при злокачественных образованиях, повреждении тканей или голодании; сниженной ренальной секрецией.
- Гиперурикемия — это фактор риска подагры, развивающейся при отложении кристаллов уратов в тканях.
- Гиперурикемия усиливается под влиянием высокопуриновой диеты и алкоголя.

Глава 15.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МЫШЦ

Миопатии представляют собой патологические поражения мышц, приводящие к мышечной слабости и/или атрофии. Они могут вызываться врожденными факторами (как, например при миодистрофии), вирусной инфекцией или острым повреждением вследствие аноксии, инфекционного процесса, поражения токсинами и лекарственными веществами.

Основной причиной миопатии является денервация мышц. Мышечная слабость может развиваться в результате дефицита энергопродуцирующих молекул или нарушений внутри- и внеклеточного электролитного баланса, необходимого для нейромышечного функционирования.

Нормальная мышца после чрезмерной нагрузки до восстановления функциональной способности может переходить в расслабленное или спастическое состояние. В тяжелых случаях сверхнагрузки, особенно при сильных и продолжительных сокращениях, например при судорогах, может развиваться повреждение миоцитов. Состояние тяжелого поражения мышц известно как рабдомиолиз. При этом состоянии поврежденные мышцы высвобождают миоглобин.

Мышечная слабость

Мышечная слабость, которая может прогрессировать в рабдомиолиз, имеет много причин (рис. 175).

Диагностика состояния будет зависеть от клинической картины и включать идентификацию генетических нарушений ферментным и хромосомным анализом, эндокринные исследования, а также исследования эффективности лекарственных препаратов. Инфекционные причины могут диагностироваться выделением микроорганизмов и антител к ним, но зачастую микроорганизмы выделить не удастся. Такие состояния, как миалгический энцефалит, поствирусный синдром или синдром хронической усталости, относительно часты и сейчас рассматриваются как истинные заболевания, хотя формально они являются заболеваниями психосоматическими.

Исследования

При всех случаях мышечной слабости исследованию подлежат электролиты и креатинкиназа сыворотки (КК). Полный анамнез применения лекарственных препаратов должен помочь в исключении фармакологических и токсикологических причин. Важность представляют сведения об употреблении алкоголя. Для диагностики нейропатий применяются нейромышечные электрофизиологические исследования.

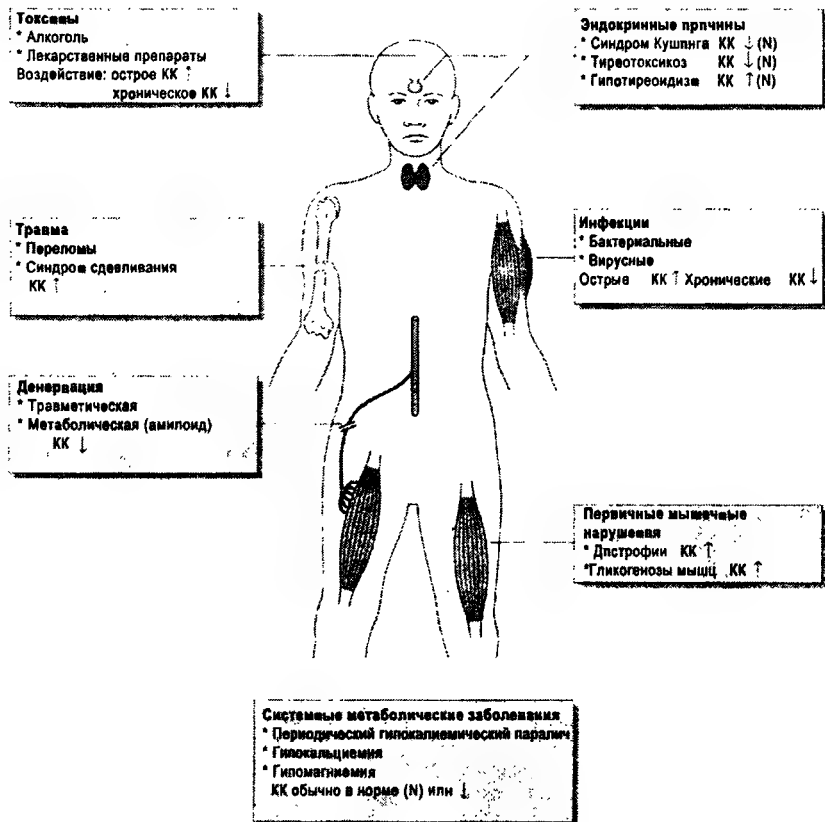


Рис. 175. Причины миопатии (с указанием характерных изменений в уровнях креатинкиназы сыворотки)

При подозрении на генетические причины заболевания необходимо проводить гистологические исследования биоптатов и определять активность мышечных ферментов (табл. 82). В отличие от рабдомиолиза у больных миопатией часто определяются нормальные уровни активности сывороточной креатинкиназы и миоглобина.

Таблица 82

Клеточные ферменты, определяемые при мышечной слабости

Тип миопатии	Фермент
Болезни накопления гликогена	Миофосфоорилаза Глицеролкиназа Лактатдегидрогеназа

Тип миопатии	Фермент
	Фосфофруктокиназа Фосфоглицераткиназа Миоаденилатдезаминаза
Липидные заболевания	Карнитинпальмитилтрансфераза

Рабдомиолиз

Поврежденные миоциты выделяют в плазму креатинкиназу. Этот фермент существует в различных изоформах. Изофермент КК-ММ и общая активность КК применяются как показатели повреждения скелетных мышц. Очень высокие уровни креатинкиназы в сыворотке могут определяться у пациентов, перенесших судороги, поражение электротоком или синдром сдавливания. Концентрация креатинкиназы может также повышаться при остром развитии мышечной дистрофии. В случаях, когда КК применяется как индикатор инфаркта миокарда, лучше измерять МВ-изофермент, более специфичный для повреждения сердечной мышцы.

Поврежденные мышечные клетки наряду с креатинкиназой теряют миоглобин. Это вещество хранит кислород в мышечных клетках для освобождения его при гипоксии, развивающейся во время интенсивных нагрузок. Кривая диссоциации миоглобина в сравнении с гемоглобином приведена на рисунке 176. Миоглобин отдает свой кислород только при снижении PO_2 до 3 кПа. Гипоксия или повреждение миоцитов приводят к высвобождению миоглобина в плазму.

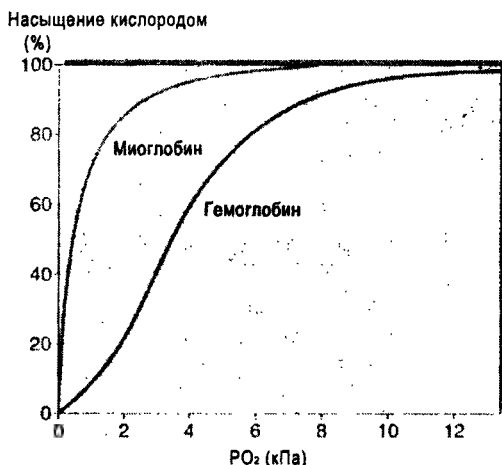


Рис. 176. Сравнение кривых насыщения кислородом гемоглобина и миоглобина

Миоглобин фильтруется клубочками. Моча, содержащая миоглобин окрашивается в оранжевый или коричневый цвет. Характерным для поврежденных миоцитов является высвобождение больших количеств ионов калия во внеклеточную жидкость и гиперкалиемию, а также захват ионов кальция и, соответственно, гипокальциемию.

Тяжелые поражения мышц часто сопровождаются снижением объема циркулирующей крови. Это может происходить в результате кровотечения при тяжелой травме или в связи с поглощением жидкости поврежденными тканями. Развивающийся в результате шок часто приводит к почечной недостаточности.

Миоглобин не обладает нефротоксичностью. Так, у детей с мышечной дистрофией почечная недостаточность не развивается, несмотря на повышенные уровни миоглобина в плазме и моче в течение многих лет.

Исследования и лечение

Биохимические тесты, используемые при подозрении на рабдомиолиз (рис. 177), включают определение:

- общей активности креатинкиназы в сыворотке;
- миоглобина в моче;
- калия сыворотки;
- кальция сыворотки;
- креатинина сыворотки.

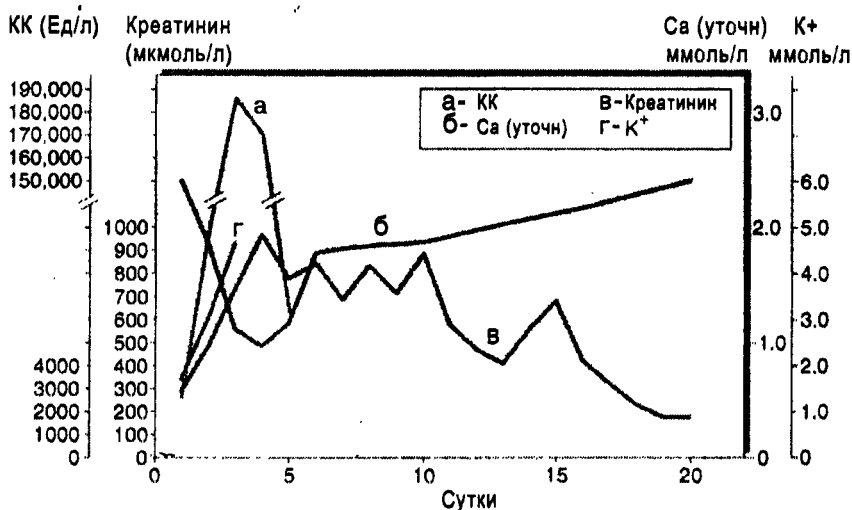


Рис. 177. Биохимические изменения при рабдомиолизе у пациента с передозировкой лекарственного препарата

Лечение должно быть направлено на поддержание тканевой перфузии и ликвидацию электролитного дисбаланса. Лечебные меропри-

ятия включают мониторинг сердечно-сосудистой системы, контроль за гиперкалиемией и гипокальциемией. При развитии у пациентов почечной недостаточности необходимо проведение гемодиализа.

Другие причины миоглобинемии и миоглобинурии

Миоглобин — неспецифический показатель поражения скелетных мышц, так как он также высвобождается при инфаркте миокарда и используется как ранний маркер повреждения миокарда.

Мышечная дистрофия Дюшена

Это X-связанное рецессивное заболевание является результатом аномалии дистрофин-гена. Клинически оно характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, обычно появляющейся у мальчиков с 5-летнего возраста. В начале симптоматической стадии могут наблюдаться очень высокие уровни КК сыворотки. Приблизительно у 75% женщин-носителей также определяются повышенные уровни КК.

Заболевания мышц

- Мышечная слабость — частое осложнение широкого круга состояний.
- Биохимические исследования мышечной слабости могут использоваться для быстрой диагностики и определения эффективного лечения в случаях, если причиной являются ионные изменения.
- Анализ внутриклеточных ферментов в мышечных биоптатах может использоваться в диагностике некоторых врожденных нарушений.
- Тяжело поврежденные мышечные клетки высвобождают калий, креатинкиназу и миоглобин.
- Креатинкиназа и миоглобин сыворотки часто нормальны у пациентов с миопатией.
- Тяжелый рабдомиолиз, например в результате травмы, — важная причина острой почечной недостаточности.

Глава 16.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

БЕРЕМЕННОСТЬ

Физиологические изменения при беременности

Во время беременности в организме женщин происходят такие существенные изменения, что референтные уровни биохимических показателей небеременных женщин часто не могут быть применимы для оценки показателей беременных. Отличия основных биохимических показателей у беременных и небеременных женщин приведены в таблице 83. Эти отличия должны учитываться при интерпретации результатов биохимических исследований у беременных женщин.

Таблица 83

Референтные уровни в третьем триместре беременности и у небеременных женщин

Показатели (сыворотка/кровь)	Беременные женщины	Небеременные женщины
Альбумин (г/л)	32—42	40—52
АЛТ (Ед/л)	3—28	3—55
АСТ (Ед/л)	3—31	12—48
Бикарбонаты (ммоль/л)	18—28	21—28
Билирубин (мкмоль/л)	3—14	3—22
Глюкоза (натощак) (ммоль/л)	3,0—5,0	4,0—5,5
Калий (ммоль/л)	3,2—4,6	3,4—4,9
Кальций (ммоль/л)	2,2—2,8	2,2—2,6
Магний (ммоль/л)	0,6—0,8	0,7—1,0
Мочевина (ммоль/л)	1,0—3,8	2,5—8,0
H ⁺ крови (нмоль/л)	34—42	35—45

Показатели (сыворотка/кровь)	Беременные женщины	Небеременные женщины
Натрий (ммоль/л)	132—140	135—145
РСО ₂ крови (кПа)	3,0—5,0	4,4—5,6
Хлориды (ммоль/л)	97—107	95—105
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	175—400	80—280

Прибавка в весе

При беременности прибавка в весе составляет около 12,5 кг, но имеются существенные колебания этого показателя (около 4 кг). Эта прибавка обуславливается несколькими компонентами:

- **Продукты зачатия:** они включают плод, плаценту и амниотическую жидкость.
- **Накопление жиров в организме матери.** Они могут определять до 25% прибавки веса.
- **Накопление воды в организме матери.** Общее количество воды увеличивается в среднем на 5 литров в основном за счет внеклеточной жидкости. Объем внутрисосудистого компартамента увеличивается более чем на литр.

Дыхательная функция

В ранние сроки беременности развивается умеренная гипервентиляция, связанная, по-видимому, с центральными эффектами прогестерона. Гипервентиляция приводит к падению РСО₂. Однако концентрация ионов водорода в крови поддерживается в референтных пределах, характерных для небеременных женщин, до тех пор, пока бикарбонаты плазмы не снижаются в связи с увеличением их почечной экскреции. Несмотря на то, что потребление кислорода возрастает в среднем на 20%, парциальное давление кислорода РО₂ остается относительно неизменным.

Функция почек

В связи с увеличением объема плазмы и сердечного выброса увеличивается почечный кровоток. Скорость гломерулярной фильтрации возрастает рано, и клиренс креатинина на 30-й неделе может составлять 150 мл/мин и более. Концентрации мочевины и креатинина в сыворотке снижаются. У беременных женщин изменяется функция канальцев, так, в частности, имеет место снижение почечного порога для глюкозы, поэтому у 70% беременных может на-

блюдаются глюкозурия. Канальцевая реабсорбция мочевой кислоты и аминокислот также изменяется, секреция этих веществ в мочу увеличивается.

Обмен углеводов

Постабсорбтивный уровень глюкозы крови при беременности рано снижается, что, вероятно, связано с повышенной утилизацией субстрата. Ответ на углеводную нагрузку изменяется в более поздние сроки беременности.

Обмен белков

Концентрация альбумина в сыворотке постепенно снижается с ранних сроков беременности, и это приводит к накоплению внеклеточной жидкости. Наряду с этим концентрации многих других белков в плазме увеличиваются. Так, повышаются уровни плацентарных белков (фетальная щелочная фосфатаза), гормонсвязывающих гликопротеинов (например тироксинсвязывающего глобулина), транспортных белков (например трансферрина) и фибриногена.

Гормональные изменения

С ранних сроков беременности в увеличенных количествах секретируются эстрогены и прогестерон. Плацентой продуцируются белковые гормоны, такие, как хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген, повышенный уровень которых определяется в крови матери.

Патология, связанная с беременностью

Заболеваемость во время беременности может быть связана с предшествующими заболеваниями у матерей, такими, как сахарный диабет, гипертензия, заболевания почек, тиреотоксикоз или может обуславливаться самой беременностью.

Беременность у диабетиков

Беременность у диабетиков, заболевание которых предшествовало или проявилось во время беременности, приводит к повышенной смертности и заболеваемости плода. Гипергликемия у матери часто приводит к гиперинсулинизму у плода (рис. 178).

Инсулин является ростовым фактором, и дети неадекватно леченных диабетиков отличаются крупными размерами и тучностью. Адекватный контроль сахарного диабета во время беременности снижает осложнения. Дети матерей-диабетиков характеризуются повышенной вероятностью развития респираторного дистресс-синдрома.

Увеличенная частота мочеиспусканий и глюкозурия могут привести к выводу, что у беременной развился сахарный диабет. Тем не менее, эти симптомы наблюдаются довольно часто при беременности и не всегда свидетельствуют о патологии.

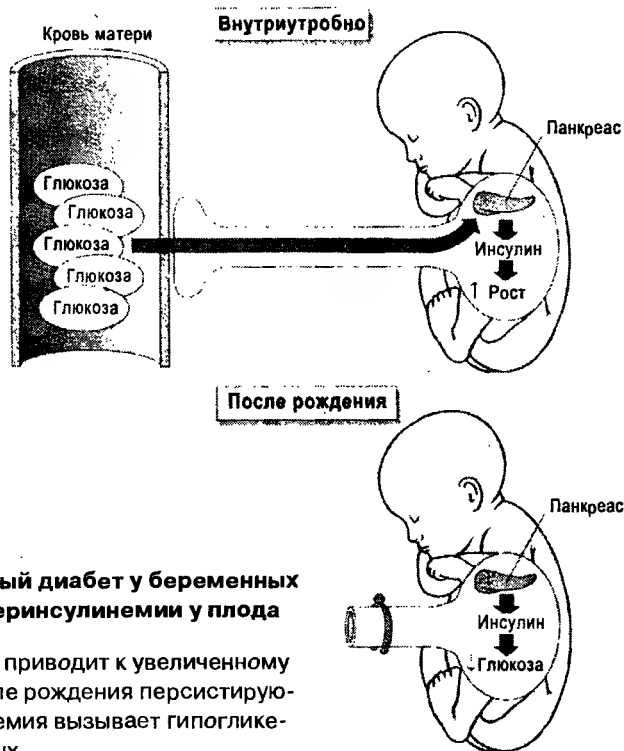


Рис. 178. Сахарный диабет у беременных приводит к гиперинсулинемии у плода

Внутриутробно это приводит к увеличенному росту плода, а после рождения персистирующая гиперинсулинемия вызывает гипогликемию новорожденных.

Гипертензия

Женщины, у которых во время беременности развивается гипертензия — состояние, описываемое как **преэклампсия или индуцированная беременностью гипертензия**, характеризуются повышенным риском плацентарной недостаточности и последующей внутриутробной задержкой развития плода. Гипертензия рассматривается как причинный фактор **эклампсии**, тяжелого заболевания, обычно развивающегося во второй половине беременности и характеризующегося генерализованными судорогами, экстремальной гипертензией и нарушением почечной функции, которая проявляется протеинурией. Эклампсия является одной из основных причин материнской смертности, наступающей чаще всего в результате мозговых кровоизлияний. Симптомы преэклампсии показаны на рисунке 179.

Диагноз ставится на основании наличия нескольких симптомов. Гипертензия и повышение уровня сывороточных уратов при развитии преэклампсии развиваются рано. Этиология вазоконстрикции, вызывающей гипертензию, точно неизвестна. Задержка жидкости часто, но не всегда, приводит к отекам.

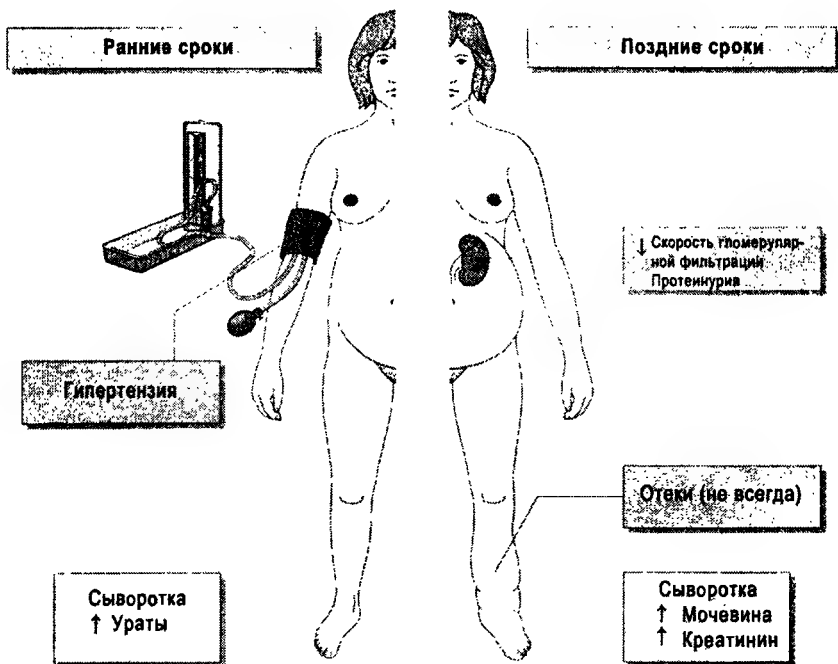


Рис. 179. Клинические признаки преэклампсии

Большой шанс развития преэклампсии характерен для тех пациентов, у которых до беременности отмечалась гипертензия.

Важным в ведении таких беременных является мониторинг артериального давления, сывороточных уратов, суточной экскреции белка с мочой, клиренса креатинина и оценка фетоплацентарной функции.

Преэклампсия может прогрессировать очень быстро, и лечение должно проводиться как можно раньше. Единственным действием, приводящим к устранению преэклампсии, является родоразрешение. При этом бывает трудно определить время родоразрешения, максимально безопасное для матери и ребенка.

Лекарственные препараты при беременности

Многие женщины во время беременности продолжают прием лекарств. Нет таких лекарственных веществ, которые бы не оказывали влияние на развитие плода: уровни лекарственных препаратов должны быть по возможности минимальными при зачатии и далее при кормлении грудью, так как многие лекарственные вещества секретируются в материнское молоко. Особый случай — антиконвульсантные препараты. Для выбора между опасностью судорог у матери и потен-

циальным поражением плода лекарствами необходим внимательный мониторинг за уровнями лекарственных препаратов.

Беременность

- Физиологические изменения, происходящие при беременности, изменяют референтные уровни многих биохимических показателей. Необходимо учитывать, что эти отклонения не свидетельствуют о патологии.
- Диабет у беременных связан с увеличением смертности и заболеваемости плода. Эффективный контроль диабета во время беременности снижает частоту осложнений. У детей матерей-диабетиков высока вероятность развития респираторного дистресс-синдрома.
- Гипертензия и повышение в сыворотке концентрации уратов — ранние признаки развития преэклампсии, состояния, угрожающего матери и плоду.

МОНИТОРИНГ ПЛОДА И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Биохимические тесты имеют ограниченное значение в мониторинге развития плода, но некоторые компоненты материнской крови и мочи, а также амниотической жидкости могут определяться для диагностики патологии плода.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

ХГЧ — это гликопротеин, синтезируемый хорионическими клетками развивающегося эмбриона и определяемый чувствительными методами уже в дни зачатия. Определение ХГЧ применяется для подтверждения беременности и является основой тестов на беременность. Быстрая скорость синтеза белка обеспечивает доказательство наличия бластоцисты в течение 24 часов после имплантации. ХГЧ продолжает секретироваться развивающейся плацентой, и его концентрации возрастают в сыворотке и моче во время первых 9-ти недель беременности, а затем постепенно снижаются до третьего триместра (рис. 180).

Функция хорионического гонадотропина состоит в поддержании активности желтого тела, осуществляющего синтез прогестерона. Измерение уровней ХГЧ также клинически значимо для:

- оценки жизнеспособности плода при угрозе аборта;
- определения внематочной беременности;
- определения и мониторинга хориокарциномы и пузырного заноса.

ХГЧ может использоваться как опухолевый маркер в диагностике и мониторинге этих трофобластных злокачественных образований.

ХГЧ сыворотки Ед/л

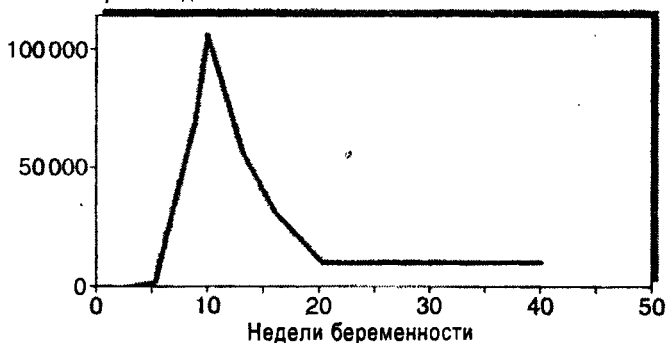


Рис. 180. Концентрация ХГЧ в материнской крови в ранние сроки беременности

Биохимический мониторинг фетоплацентарной функции

Плацента синтезирует плацентарный лактоген, концентрация которого в материнской крови увеличивается во время беременности. Поэтому определение плацентарного лактогена может использоваться для мониторинга плацентарной функции.

Одно время наиболее часто используемым веществом в мониторинге фетоплацентарной функции был эстриол. Эстриол — это стероид, синтезируемый совместным действием ферментов плода и плаценты. Концентрация этого вещества в материнской крови в течение беременности увеличена. Эстриол может определяться в крови и моче матери.

Определение плацентарного лактогена и эстриола могут дополнять физикальные исследования — такие, как ультразвуковое сканирование и кардиотокографию.

Пrenатальная диагностика

Пrenатальные диагностические методы делятся на две группы: инвазивные и неинвазивные (табл. 84).

Таблица 84

Методы пренатальной диагностики

Инвазивные	Амниоцентез Взятие образцов хорионических ворсинок Хордоцентез Фетоскопия Биопсия кожи плода Биопсия печени плода
Неинвазивные	Ультразвуковое исследование Радиография

Необходимость пренатальной диагностики может обуславливаться повышенным риском у плода наследственного заболевания. Дефекты нервной трубки обычно не могут прогнозироваться на основании анамнеза жизни беременных женщин, поэтому у этих женщин должны выполняться скрининг-тесты для выявления этих нарушений.

Альфа-фетопротеин

Альфа-фетопротеин (АФП) — это небольшой гликопротеин, синтезируемый желточным мешком и печенью плода и являющийся основным белком плазмы плода. Благодаря своим небольшим размерам он поступает в мочу плода и поэтому присутствует в амниотической жидкости и материнской крови. Концентрации АФП увеличиваются в крови матери до 32-недельного срока при нормальной беременности.

Определение превышающих нормальные значения уровней АФП может подтверждать в ранние сроки беременности наличие у плода дефектов ЦНС, таких, как анэнцефалии, расщелины позвоночника. Это связано с тем, что такие дефекты нервной трубки сопровождаются поступлением белков плазмы или ЦСЖ в амниотическую жидкость и, следовательно, увеличением концентрации АФП в крови матери.

В некоторых странах у всех беременных женщин для антенатальной профилактики проводят определение АФП сыворотки между 16-й и 18-й неделями беременности. При определении высоких значений тест повторяют на свежем материале. Если исключены другие причины повышения АФП (например, многоплодная беременность), проводится амниоцентез, и АФП определяют в амниотической жидкости. Высокие уровни АФП подтверждают наличие дефекта нервной трубки.

Ацетилхолинэстераза амниотической жидкости (фермент, обнаруживаемый в высоких концентрациях в нервной ткани) также используется в некоторых лабораториях для определения фетальных нарушений.

Концентрации ХГЧ и АФП, возраст матери учитываются при оценке риска хромосомных нарушений, таких, как синдром Дауна. При высоком риске может проводиться амниоцентез для кариотипирования клеток.

Клетки для изучения врожденных дефектов могут быть получены биопсией хорионических ворсинок, генетически идентичных плоду, или из культуры клеток амниотической жидкости. На этих тканевых образцах могут выполняться ферментные исследования и анализ ДНК.

Билирубин

Билирубин измеряется в амниотической жидкости для оценки риска фетальных нарушений и резус-несовместимости. Несовмести-

мые антигены эритроцитов могут поступать в материнский кровоток от плода во время обмена кровью или реже при переливании несовместимой крови. У матери в ответ на это вырабатываются специфические антитела к эритроцитам. При резус-конфликте антитела, являющиеся IgG, проникают через плаценту и взаимодействуют со специфическими антигенами на мембранах эритроцитов плода, вызывая гемолиз (рис. 181).

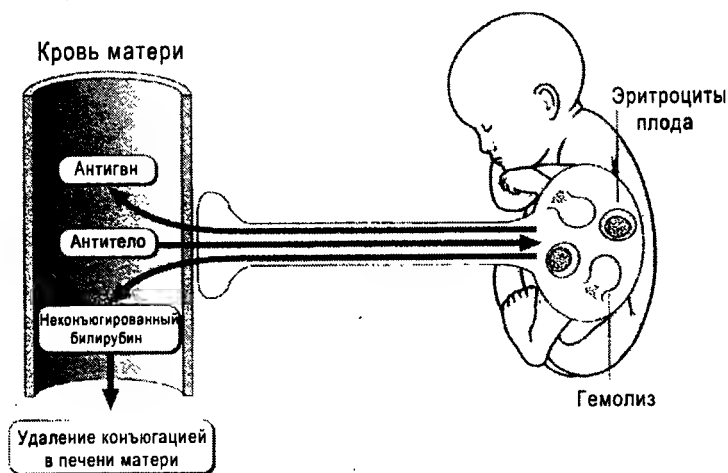


Рис. 181. Гипербилирубинемия при резус-несовместимости

Эта ситуация нехарактерна для первой беременности, но может развиваться при последующих беременностях. Избыточное разрушение эритроцитов приводит к анемии, избыточной продукции билирубина и иногда к отекам.

Во внутриутробном периоде неконъюгированный билирубин плода проникает через плаценту и удаляется матерью, поэтому ребенок может родиться и без видимой желтухи, однако быстро становится желтушным в течение нескольких дней после рождения. Определение уровня билирубина в амниотической жидкости может использоваться для оценки тяжести состояния плода. Амниоцентез показан женщинам, имевшим нарушения развития плода в анамнезе, и женщинам, демонстрирующим высокие или повышающиеся Rh-титры. Тяжесть ситуации может быть оценена с помощью номограммы, которая связывает уровни билирубина со сроком беременности (рис. 182).

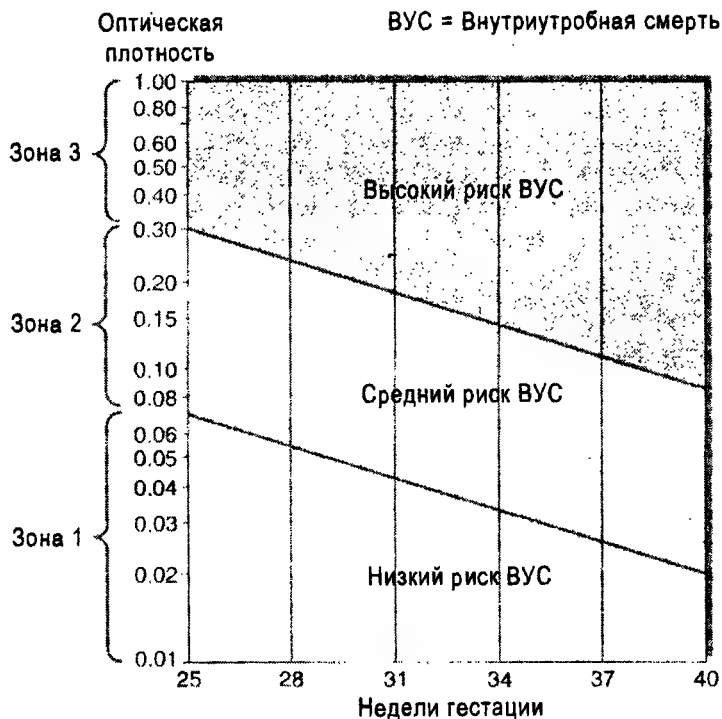


Рис. 182. График Лилея (Liley)

Билирубин поглощает свет с длиной волны 450 нм. Поглощение света прямопропорционально связано с его концентрацией, и это дает возможность оценивать риск внутриутробной смерти плода.

Фосфолипиды

В незрелых легких недостаточность продукции сурфактанта приводит к респираторному дистресс-синдрому. Это состояние является одной из основных причин смерти у недоношенных детей и остается основным показанием для вспомогательной легочной вентиляции. При некоторых обстоятельствах возникает необходимость в определении зрелости легких для оценки возможности преждевременного родоразрешения. В таких случаях определяется отношение лецитина к сфингомиелину в амниотической жидкости. О незрелости легких свидетельствует соотношение, меньшее чем 2. Отсутствие фосфатидилглицерина также свидетельствует о незрелости легких. Эти тесты сейчас применяются редко, так как состояние сурфактанта у плодов может оцениваться с помощью УЗИ-методов.

Газы крови плода

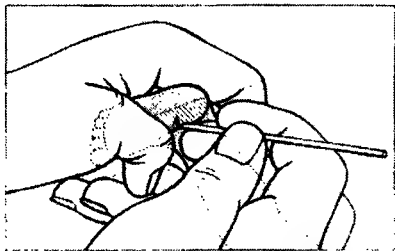
В крови плода могут определяться концентрация водородных ионов, газов крови и лактата. Такие измерения необходимы, когда неинвазивные методы свидетельствуют об угрозе плоду. Фетальная кровь может отбираться методом хордоцентоза из пупочного канатика. Забор осуществляется тонкой иглой, введенной через живот под контролем УЗИ.

Концентрация водородных ионов также может определяться в фетальной крови для оценки дистресса плода во время родов. Образцы капиллярной крови берутся прямо из скальпа ребенка через достаточно раскрытую шейку матки. Гипоксия плода приводит к лактоацидозу и повышению концентрации водородных ионов. Непосредственное определение PO_2 крови плода может проводиться с применением чрезкожного кислородного электрода.

Мониторинг плода и пренатальная диагностика

- Диагностика беременности проводится определением хорионического гонадотропина в моче матери.
- Повышение концентрации альфа-фетопротеина в крови матери и амниотической жидкости может свидетельствовать о наличии у плода дефекта нервной трубки.
- Измерение уровней амниотического билирубина имеет значение в определении риска внутриутробной смерти плода при резус-несовместимости.

СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ



Техника взятия капиллярной крови у новорожденного



Заднемедиальная треть стопы

Во многих странах выполняют программы по скринингу заболеваний новорожденных при рождении. Образцы крови у каждого ребенка отбираются в первые 7 дней жизни. Преимущественно образцы капиллярной крови у новорожденных отбираются в заднемедиальной трети подошвенной стороны стопы (рис. 183).

При оценке затратности и эффективности скрининговых программ необходимо ответить на следующие вопросы:

- Характерна ли для заболевания достаточно высокая распространенность?
- Может ли заболевание диагностироваться в первые дни рождения ребенка?

Рис. 183. Взятие образцов крови у новорожденных

- Идентифицируется ли заболевание биохимическими маркерами?

Во многих странах проводятся скрининговые программы по выявлению гипотиреозидизма и фенилкетонурии: оба эти заболевания характеризуются высоким риском нарушений умственного развития, которые могут предотвращаться при ранней диагностике и лечении.

Врожденный гипотиреозидизм

Врожденный гипотиреозидизм — довольно распространенное заболевание в европейских странах. Часто при рождении клинические свидетельства отклонений у детей отсутствуют. Если же у детей это состояние не диагностируется и не лечится, у них происходит задержка умственного развития и появляются характерные симптомы кретинизма (рис. 184).



Рис. 184. Симптомы кретинизма

Большинство случаев врожденного гипотиреозидизма связано с недостаточностью развития щитовидной железы (дисгенезией) в раннем эмбриональном периоде. Наличие высокой концентрации тиреотропного гормона в крови — основа скрининг-теста (рис. 185).

Позитивный результат скрининг-теста должен быть подтвержден определением повышенного уровня ТТГ в образцах сыворотки детей.

Лечение тироксином должно быть начато сразу же после постановки диагноза. Начальные дозы (10 мкг/кг) затем постепенно увеличиваются и достигают 100—200 мкг/сутки к 12 годам. Отсутствие клинических симптомов гипотиреозидизма или гипертиреозидизма, нормальное содержание в сыворотке T_4 и ТТГ являются доказательствами адекватности терапии.

Если скрининг-тест дает положительный результат, обычно функция щитовидной железы оценивается и у матери.

Материнские антитела могут проникать через плаценту и блокировать рецепторные сайты щитовидной железы плода. При такой редкой ситуации после преходящего гипотиреозидизма сразу после рождения, далее функция щитовидной железы ребенка развивается нормально.

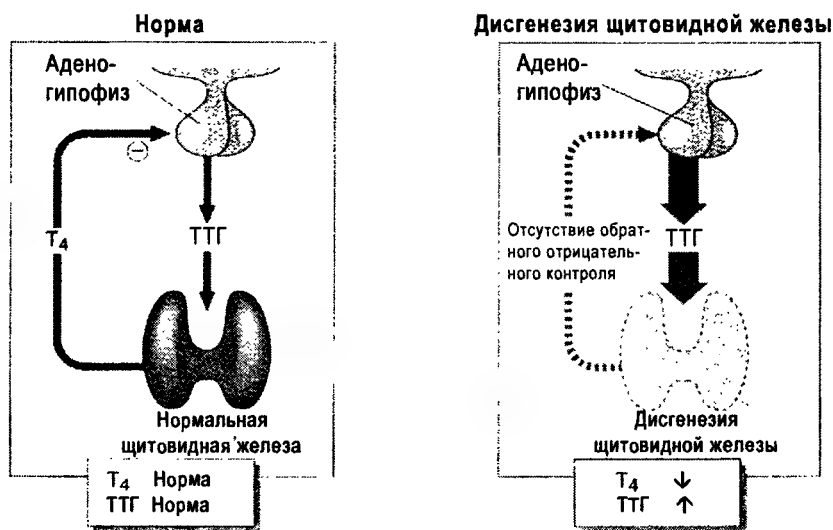


Рис. 185. Контроль секреции ТТГ

ТТГ-скрининг не выявляет вторичный гипотиреозидизм, связанный с заболеваниями гипофиза. Это более редкое нарушение, чем первичный гипотиреозидизм, определяется в одном случае на каждые 100 000 рождений.

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия вызывается нарушением превращения фенилаланина в тирозин, обычно связанным с дефицитом фенилаланингидроксилазы. Характеристика заболевания и методы его диагностики описаны в следующей главе.

Определение фенилкетонурии было одной из первых разработанных скрининговых программ для новорожденных. Скрининг-тест основан на определении повышенной концентрации фенилаланина в образцах крови.

Скрининг заболеваний новорожденных

- В некоторых странах проводятся скрининг-программы на выявление специфических заболеваний у детей.
- Анализы выполняются на образцах крови, взятых в течение одной недели с момента рождения.
- Частыми заболеваниями, определяемыми таким путем, являются врожденный гипотиреозидизм и фенилкетонурия.

Глава 17.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наследственные метаболические нарушения, хотя и редки по отдельным нозологическим формам, в целом являются важной причиной нарушения здоровья у детей. Они могут проявляться как острые угрожающие жизни заболевания в период новорожденности или становятся явными позднее, в детстве; редко клинические признаки могут проявляться в старшем возрасте. Наследственные метаболические заболевания связаны с аномалиями экспрессии генов, приводящими к нарушениям синтеза белков, обычно ферментов, контролирующих ключевые этапы метаболизма. Заболевания могут быть связаны либо с отсутствием продукта ферментативной реакции, либо с накоплением субстратов (рис. 186).

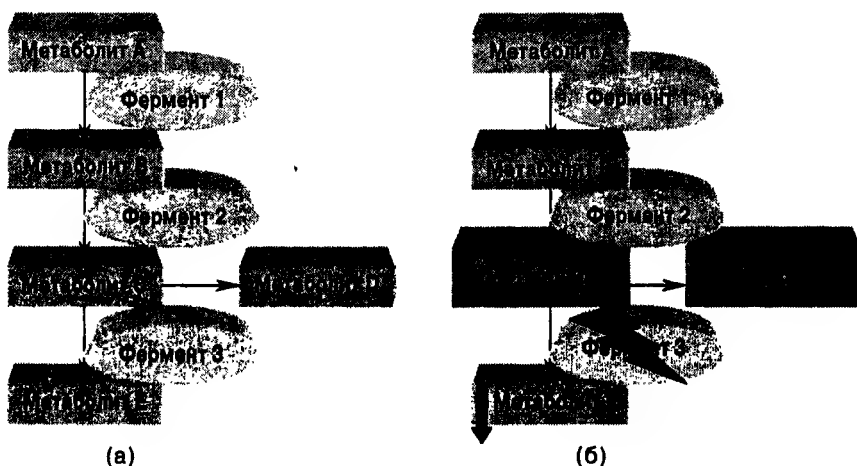


Рис. 186. Влияние дефектов синтеза ферментов на метаболические процессы

- (а) Метаболит А превращается в метаболит Е через образование метаболитов В и С. Метаболит D образуется в небольших количествах минорной реакцией.
- (б) Метаболит Е не образуется в достаточных количествах в связи с дефектом фермента 3. Происходит накопление метаболита С и усиливается образование метаболита D. Заболевание может быть результатом дефицита метаболита Е или токсических свойств накапливающихся метаболитов С и D.

Наследственные метаболические заболевания новорожденных

Клинические симптомы

Клинические симптомы наследственных метаболических заболеваний зачастую неспецифичны и включают нарушения роста и развития, нарушения питания, рвоту, гипотонию и судороги. После рождения у таких детей может наблюдаться бессимптомный период, и очень важно дифференцировать начало такого заболевания и нарушения, связанные с приемом молока — галактоземию, гиполактазию. Ненормальные запахи кожи, мочи ребенка характерны для некоторых заболеваний обмена аминокислот и органических кислот, а неопределенный характер развития гениталий подтверждает наличие адреналовой гиперплазии. При нарушениях цикла мочевинообразования у детей определяются неврологические симптомы.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования, выполняемые при наследственной патологии, могут быть нескольких типов. **Основные, базовые исследования**, такие, как измерение уровня глюкозы и газов крови, выполняемые у многих больных детей, могут изменяться и у детей с наследственной метаболической патологией (табл. 85). Однако такие тесты неспецифичны. **Метаболические тесты** дают дополнительные доказательства и могут подтверждать ряд состояний, хотя достоверная диагностика обычно связана с третьим уровнем исследований — **определением специфических метаболитов**.

В настоящее время возможно определение активности ферментов, ответственных за врожденные метаболические нарушения, хотя при этом иногда необходимы тканевые культуры клеток, приготовленные из соответствующих биоптатов.

Современные технологии также позволяют охарактеризовать структурные аномалии, вызывающие наследственные метаболические заболевания.

Наследственные метаболические заболевания у старших детей

Клинические симптомы наследственных заболеваний у старших детей могут проявляться в виде острого заболевания, подобного таковому у новорожденных. Часто эти состояния провоцируются стрессовой ситуацией — тяжелым инфекционным заболеванием или оперативным вмешательством. Другие симптомы заболеваний могут включать задержку умственного развития, нарушения сна, отклонения, связанные с нарушениями метаболизма.

**Исследования при предполагаемых наследственных
метаболических заболеваниях у новорожденных**

Тесты	Возможные изменения	Заболевания
Общие исследования		
Глюкоза крови	Гипогликемия	Дефекты глюконеогенеза Органические ацидемии Галактоземия Болезни накопления гликогена Нарушения обмена аминокислот
Газы крови	Метаболический ацидоз	Органические ацидемии Лактоацидоз Почечный канальцевый ацидоз
Электролиты плазмы	Гипонатриемия	Врожденная адреналовая гиперплазия
Тесты функции печени	Дисфункция печени	Галактоземия Болезнь Гирке Наследственная непереносимость фруктозы Дефицит α_1 -антитрипсина Дефекты глюконеогенеза
Анализ мочи	Восстанавливающие вещества	Болезнь Гирке Наследственная непереносимость фруктозы
	Кетоновые тела и гипогликемия	Дефекты обмена углеводов
	Отсутствие кетоновых тел и гипогликемия	Дефект окисления жирных кислот
Метаболические исследования		
Лактат плазмы	Повышение	Болезнь Гирке Органические ацидемии Дефицит пируватдегидрогеназы

Тесты	Возможные изменения	Заболевания
Аммиак плазмы	Гипераммониемия	Дефекты цикла мочевинообразования
НЭЖК плазмы	Повышение	Дефекты окисления жирных кислот
Сахара мочи	Специфические сахара характерны для определенных дефектов обмена углеводов	
Аминокислоты мочи	Специфические аминокислоты определяются при нарушениях обмена аминокислот	
Органические кислоты мочи	Специфические кислоты определяются при органических ацидемиях	

Нарушения обмена углеводов

Нарушения углеводного обмена описаны в главе 6.

Нарушения обмена аминокислот

Фенилкетонурия

Заболевание вызывается отсутствием или дефицитом фенилаланингидроксилазы и является одним из самых частых нарушений обмена аминокислот.

Схема обмена фенилаланина представлена на рисунке 187.

Фенилаланин в организм в основном поступает с пищей и катаболизируется в тирозин в печени ферментом фенилаланингидроксилазой, содержащей в качестве кофактора тетрагидробиоптерин. Этот фермент также присутствует в лейкоцитах. Описано много мутаций, вызывающих дефицит фенилаланингидроксилазы. При дефиците фермента возрастает концентрация фенилаланина в крови, активируются альтернативные метаболические пути, в ходе которых образуются фениллактат, фенилацетат и многие другие метаболиты, в норме определяемые в очень небольших количествах.

При фенилкетонурии альтернативные метаболиты экскретируются в мочу, где фениллактат обуславливает характерный запах («запах мышей»), определяемый у нелеченых пациентов. Стойкая постнатальная гиперфенилаланинемия вызывает необратимые поражения мозга в результате сложных механизмов, включающих нарушение обмена аминокислот и угнетение синтеза нейромедиаторов. Фенилаланин является конкурентным ингибитором тирозиназы — ключевого фермента синтеза меланина.

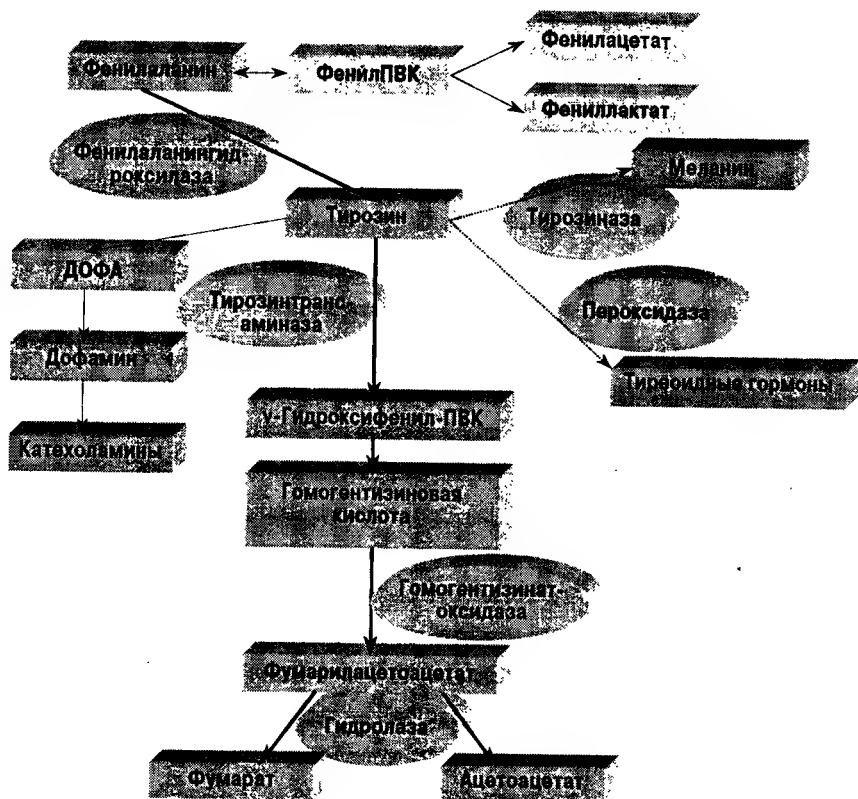


Рис. 187. Метаболизм фенилаланина и тирозина

Дефицит указанных ферментов вызывает наследственные метаболические заболевания.

Клинические проявления

Дети с фенилкетонурией нормальны при рождении, так как фенилаланин быстро переносится через плаценту. При классической фенилкетонурии накопление фенилкетонов и нарушение умственного развития проявляются к 6 месяцам после рождения. У некоторых детей появляются судороги, агрессивное поведение, может наблюдаться микроцефалия. Для больных фенилкетонурией характерна тенденция к гипопигментации (вследствие угнетения фенилаланином тирозиназы), что проявляется наличием у детей светлых волос и голубых глаз.

Диагностика

Диагноз должен быть поставлен, а лечение начато в первый месяц после рождения для предотвращения задержки в умственном

развитии. Разработаны скрининговые программы для новорожденных, в частности основанные на применении теста Гатри. Это микробиологический тест, при котором диск фильтровальной бумаги, содержащий кровь из пятки, помещают на чашку с посеянными микроорганизмами *Bacillus Subtilis*, нуждающимися для своего роста в фенилаланине, источником которого является образец крови. Рост микроорганизмов определяется как положительный тест, указывающий на необходимость определения концентраций фенилаланина в крови.

Лечение

Лечение состоит в специальной диете, при которой белок замещается смесью аминокислот с низким содержанием фенилаланина. Лечение должно продолжаться в течение многих лет, так как повышенные уровни фенилаланина между 4 и 8 годами приводят к задержке умственного развития. Ранее полагали, что пищевой контроль (безфенилаланиновая диета) необходим только в течение первых 10 лет жизни, однако современные данные говорят о необходимости пожизненного придерживания этой диеты.

В некоторых случаях даже раннее начало лечения не может предотвратить умственные нарушения, но в этих случаях тяжесть их существенно меньшая, чем в отсутствие лечения.

Пациенты с фенилкетонурией должны воздерживаться от употребления каких-либо продуктов, содержащих метиловый эфир N-аспартилфенилаланина (аспартам) — очень распространенный искусственный заменитель сахара. Эта пищевая добавка расщепляется в ЖКТ до фенилаланина. Особенно важным является то, что все пищевые продукты, в том числе сладкие напитки, должны иметь указание на этикетке о содержании этого искусственного сахара.

Другие причины фенилкетонурии

Кроме фенилкетонурии и дефицита тетрагидробиоптерина (приводящих к тяжелым клиническим проявлениям), частичный дефицит фенилаланингидроксилазы может вызывать умеренную или атипичную фенилкетонурию.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ТИРОЗИНА

Тирозин является предшественником ДОФА (3,4-дигидроксифенилаланина), который превращается в дофамин и катехоламины (рис. 187). Дофамин выполняет роль нейротрансмиттера в ядрах мозга. Его снижение в хвостатом ядре и скорлупе наблюдается при болезни Паркинсона. Тирозин является предшественником меланина, синтезируемого в ходе сложного комплекса реакций, инициируемого тирозиназой. Активность тирозиназы конкурентно ингибируется фенилаланином. Одной из причин альбинизма является дефицит тирозиназы.

Алкаптонурия вызывается дефицитом оксидазы гомогентизиновой кислоты. При этом гомогентизиновая кислота, метаболит фенилаланина и тирозина, не подвергается дальнейшим превращениям, накапливается и экскретируется в мочу. Гомогентизиновая кислота откладывается в соединительной ткани и превращается в темный пигмент, накапливающийся в склере и ушных хрящах, вызывая **охроноз**. Также развиваются дегенеративные изменения в суставах, приводящие к артритах. Моча таких пациентов приобретает темно-коричневую окраску при стоянии на воздухе.

Тиреоидные гормоны синтезируются из тирозина в ходе ряда реакций, инициируемых тиреоидпероксидазой. При этом процессе неорганический йод окисляется в присутствии перекиси водорода, и затем йодид замещает атом водорода в тирозине. Дефицит тиреоидной пероксидазы — одна из причин **зоба и гипотиреоза**.

Тирозинемии I и II типа представляют собой наследственные метаболические заболевания, вызываемые дефицитом ферментов катболических путей превращения тирозина в фумарат и ацетоацетат. Тирозинемия II типа (дефицит тирозинтрансаминазы) проявляется аномалиями роговицы и кожи, задержкой умственного развития; клинические симптомы определяются накоплением тирозина. Тирозинемия I типа (дефицит фумарилацетатгидроксилазы) проявляется недостаточностью функций печени, нарушением канальцевых процессов в почках, что приводит к накоплению токсических метаболитов.

Болезнь «кленового сиропа»

Болезнь «кленового сиропа» вызывается дефицитом фермента, декарбоксилирующего оксикислоты, которые образуются при метаболизме аминокислот с разветвленным скелетом — лейцина, изолейцина и валина. Накопление этих оксикислот вызывает появление специфического запаха мочи, напоминающего запах кленового сиропа. Клинические симптомы включают потерю темпов роста, нарушения питания, сонное состояние и неврологические отклонения. Прогрессирующее нарушение функций организма при отсутствии лечения приводит к смерти в раннем детстве.

При исследовании часто выявляется метаболический ацидоз и гипогликемия; диагностический тест заключается в резком увеличении концентрации в плазме разветвленных аминокислот.

Лечение состоит в диете, дефицитной по содержанию разветвленных аминокислот.

Органические ацидемии

Органические ацидемии представляют группу наследственных метаболических нарушений, характеризующихся накоплением низкомолекулярных карбоновых кислот. Органические кислоты синтези-

руются при метаболизме аминокислот, углеводов и жиров. Описано большое число нарушений обмена органических кислот, наиболее частыми из которых являются дефекты обмена разветвленных аминокислот, пропионил-КоА, нарушения метаболизма жирных кислот. Хотя отдельные нозологические формы данного вида нарушений редки, вместе они составляют такое же число случаев, как и нарушения обмена аминокислот.

При органических ацидемиях наблюдается снижение темпов роста, рвота, тяжелые метаболические нарушения, синдром внезапной смерти новорожденных. Метаболические аномалии включают гипогликемию, кетоз, лактоацидоз и гипераммониемию.

Диагностика включает определение концентрации специфических органических кислот в моче и анализ ферментативной активности.

Гипераммониемия

Гипераммониемия может развиваться как результат наследственных метаболических нарушений и как сопутствующий симптом других заболеваний (табл. 86).

Таблица 86

Причины гипераммониемии

Преходящая гипераммониемия
Тяжелые заболевания новорожденных, например сепсис, шок
Наследственные метаболические заболевания
• Нарушения цикла мочевинообразования • Органические ацидемии
Заболевания печени
• Синдром Рея • Другие причины
Высокий уровень поступления белка, в частности, при парентеральном питании
Введение лекарственных препаратов, например, вальпроата натрия

Аммиак продуцируется микроорганизмами в кишечнике, а также образуется при катаболизме аминокислот, азотистых оснований, биогенных аминов в тканях организма. Аммиак обезвреживается превращением в мочевины в печени в ходе цикла мочевинообразования (рис. 188).

Гипераммониемия вызывается дефицитом одного из ферментов цикла мочевинообразования и проявляется неврологическими нарушениями. Кроме того, гипераммониемия наблюдается при органических ацидемиях, вызывается тяжелыми состояниями периода новорожденности, такими, как сепсис, наблюдается при синдроме Рея.

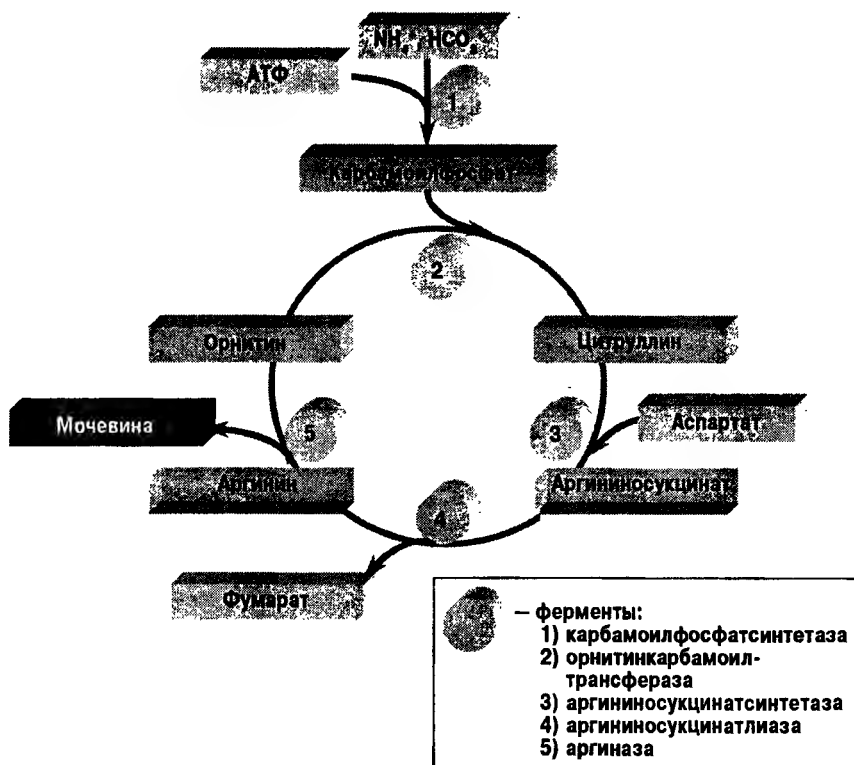


Рис. 188. Орнитиновый цикл мочевинообразования

Повышенные уровни аммиака могут также наблюдаться при парентеральном питании, лечении вальпроатом натрия.

Синдром Рея

Синдром Рея — это острое заболевание, наблюдаемое у детей до 15 лет и характеризующееся рвотой, симптомами поражения печени, центральной нервной системы и гипогликемией. Причины заболевания неизвестны, хотя в качестве возможных причин рассматривают вирусную инфекцию и применение салицилатов. Состояние обычно развивается после респираторной инфекции верхних дыхательных путей, когда развивается рвота, судороги и кома. Несмотря на то, что одним из симптомов заболевания является жировая вакуолизация печени, желтуха развивается редко. Повышение в сыворотке активности трансаминаз и аммиака — основные лабораторные критерии, наблюдаемые вместе с метаболическим ацидозом, увеличенным протромбиновым временем и гипогликемией.

Муковисцидоз

Муковисцидоз представляет собой мультисистемное наследственное метаболическое заболевание, встречающееся у 1 из 2500 лиц кавказской национальности. Это наиболее частое наследственное метаболическое нарушение, наблюдаемое у детей. Заболевание вызывается дефектом регулятора трансмембранной проводимости.

Молекулярные основы заболевания

Регулятор трансмембранной проводимости представляет собой хлорный канал клеточных мембран. В большинстве случаев наследственных метаболических нарушений сначала определяли дефектный белок, а затем устанавливали соответствующий ген, кодирующий данный белок. В случае муковисцидоза ген, ответственный за развитие заболевания, был идентифицирован ранее, чем соответствующий белковый продукт. Ген был клонирован, структура его расшифрована, на основании чего была определена структура белка, кодируемого геном. Хотя идентифицировано более 200 мутаций гена, свыше 70% таких мутаций вызываются делецией одной аминокислоты (фенилаланина), что приводит к функциональным изменениям белка и, соответственно, к нарушению транспорта хлоридов.

Аномальный ионный транспорт эпителиальных поверхностей, заключающийся в непроницаемости для хлоридов-ионов, приводит к дисбалансу электролитов в секретах. Такие секреты характеризуются пониженным содержанием воды и вследствие этого повышенной густотой. Нарушения нормального ионного и водного состава секретов препятствует осуществлению нормальной функции белками, секреторируемыми эпителием. Эти белки обладают переваривающими, смазочными и защитными свойствами. Густые секреты, кроме того, вызывают обструкцию протоков различных желез.

Клинические симптомы

У большинства пациентов симптомы проявляются в детстве, хотя у некоторых симптомы могут проявляться и во взрослом возрасте. Поражаются многие органы (табл. 87), но в основном клинические симптомы связаны с нарушениями функций респираторного тракта и поджелудочной железы.

Таблица 87

Клинические проявления муковисцидоза

Респираторные
Повторные бронхопневмонии, бронхоэктазы
Кишечные
Мекониевая непроходимость кишечника

Панкреатические
• Панкреатическая недостаточность, стеаторея • Сахарный диабет
Урогенитальные
• Бесплодие
Метаболические
• Потеря натрия • Тепловой удар

Почти у всех пациентов развиваются прогрессирующие легочные заболевания, которые, чаще всего и становятся причиной смерти. Обструкция мелких воздухоносных путей и присоединяющиеся инфекции составляют основные патологические изменения, прогрессирование которых приводит к бронхоэктазам. Поражения поджелудочной железы часто наблюдаются с рождения. Обструкция протоков густым секретом приводит к последующей деструкции железистой ткани. Острова Лангерганса при этом сохраняются интактными продолжительное время до усиления патологических процессов, поэтому сахарный диабет относится к более поздним проявлениям болезни.

Дефицит панкреатических ферментов приводит к нарушениям переваривания пищи, в частности жиров и белков. Частым симптомом заболевания является стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, белковый дефицит. Недостаточность секреции панкреатических ферментов и переваривания кишечного содержимого приводит к мекониевой непроходимости кишечника в период новорожденности и развитию обструкции тонкого кишечника у взрослых. Изменения в мочеполовом тракте определяются более чем у 95% пациентов-мужчин — обструкция протоков приводит к атрофии структур вольфианова протока. У женщин, больных муковисцидозом, часто наблюдается бесплодие.

Диагностика

Диагноз муковисцидоза ставится на основании характерных клинических симптомов, определении в потовой жидкости концентрации хлоридов, превышающей 60 ммоль/л. Этот тест включает сбор пота (потоотделение стимулируется ионофорезом пилокарпина) и последующее определение его химического состава. Для скрининга заболевания используются и многие другие тесты, в частности определение содержания альбумина мекония и иммунореактивного трипсина в крови, которые повышаются вскоре после рождения. В настоящее время для пренатальной диагностики и выявления гетерозиготных пациентов применяется анализ ДНК.

Лечение

В настоящее время применяемое лечение позволяет облегчить течение заболевания и повысить уровень выживания у больных муковисцидозом. Свыше половины пациентов сейчас доживают до 20-летнего возраста, а некоторые до возраста, превышающего 50 лет. Задачи лечения состоят в контроле инфекционных процессов, стимуляции клиренса секретов и усиленном питании. Дренаж грудной клетки является необходимым мероприятием для таких пациентов, а симптомы развития инфекционного поражения требуют раннего применения антибиотиков. Одним из направлений лечебных мероприятий является обеспечение больных панкреатическими ферментами и высококалорийной диетой.

Сейчас проводятся исследования по возможности замещения дефектного гена внедрением его в липосомы (липидные везикулы) и введением их ингаляционным путем.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕФЕКТЫ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Экспрессия генов

Геном человека содержит порядка 50 000—100 000 генов, связанных с белками в хромосомах, которые образуют хроматин. Генетический код представляет последовательность пуриновых (аденин, гуанин) и пиримидиновых (цитозин, тимин) оснований, содержащихся в ДНК. Эти азотистые основания связаны с молекулой дезоксирибозы, к которой, в свою очередь, присоединены фосфатные группы. Фосфатные связи между 3' и 5' гидроксильными группами связывают между собой молекулы дезоксирибозы соседних нуклеотидов. Один конец молекулы ДНК содержит свободную 5'-гидроксильную группу дезоксирибозы, другой — свободную 3'-группу. Две цепи ДНК антипараллельно скручены одна вокруг другой так, что 5'-конец одной спирали связан с 3'-концом другой.

Триплет оснований (кодон) кодирует одну аминокислоту. Ген представляет собой фрагмент ДНК, содержащий кодировку аминокислотной последовательности полипептидной цепи. Количество нуклеотидов большинства генов превышает необходимое для кодировки полипептидной цепи число нуклеотидов, так как кодирующие регионы (экзоны) отделены друг от друга некодирующими участками (интроны). Синтез белка начинается с копирования (транскрипции) последовательности нуклеотидов ДНК (экзонов и интронов). Фермент РНК-полимераза копирует последовательность нуклеотидов одной из цепей ДНК (несмысловой), являющейся матрицей для синтеза РНК. Копирование осуществляется в направлении 5'→3'. При этом образуется последовательность нуклеотидов, идентичная «смысловой»

цепи ДНК. Образовавшаяся прематричная РНК далее подвергается процессингу, в ходе которого удаляются интроны и «склеиваются» экзоны. Этот процесс происходит в ядре. Продукт транскрипции — матричная или информационная РНК — поступает в цитоплазму клетки. В цитоплазме матричная РНК связывается с рибосомами, образуя матрицу для синтеза белка. Аминокислоты в клетках присоединяются к специфическим транспортным РНК, содержащим последовательность из трех нуклеотидов, комплементарных мРНК. Поэтому аминокислоты встраиваются в полипептидную цепь в порядке, определенном последовательностью нуклеотидов в ДНК.

Геном не идентичен у разных людей, он в среднем отличается на 200 пар оснований. Если в кодирующем регионе происходит изменение, это может привести к синтезу измененного белка с дефектной функцией. Изменения в некодирующих регионах обычно нейтральны, но они могут использоваться как маркеры в методах молекулярной генетики.

Регуляция экспрессии генов

Полный набор генов находится во всех ядродержащих клетках, несмотря на то, что они значительно отличаются по своим функциям. В определенный период времени экспрессируется только незначительная часть ДНК. Активность генетического материала находит отражение в изменениях структуры хроматина и степени метилирования генов. Активно экспрессируемые гены слабо метилированы. В настоящее время нет достаточных сведений о связи конфигурационных изменений с транскрипцией генов.

Определенные участки нитей ДНК обладают регуляторными функциями. Промоутерная последовательность обнаружена в 5'-регионе ДНК, эта последовательность обеспечивает регуляторные сигналы для РНК-полимеразы.

В цепи ДНК также идентифицированы энхансерные (усилительные) последовательности нуклеотидов. Специфические транскрипторные белки связываются с регуляторными регионами гена, инициализируя транскрипцию; комбинация определенных мест связывания в гене и наличие или отсутствие факторов транскрипции обуславливают, какие гены транскрибируются в определенных клетках. Гены активируются и репрессируются наружными сигналами, действующими тремя путями:

- **Эндокринная сигнализация.** При этом гормон или ростовой фактор действуют на дистантные клетки-мишени.
- **Паракринная сигнализация.** Сигнализирующие клетки влияют на рядом расположенные клетки.
- **Аутокринная сигнализация.** Клетки отвечают на вещества, вырабатываемые этими же клетками.

Генетические болезни

Существует три основные категории генетических заболеваний.

1. **Хромосомные аномалии.** Хромосомные нарушения вызываются утратой, избытком или нарушениями в строении хромосом. Примером аутосомного хромосомного нарушения является синдром Дауна (трисомия по 21^{ой} хромосоме). Синдром Клайнфельтера (47, ХХУ) — пример заболевания, связанного с половыми хромосомами.
2. **Полигенные нарушения.** Полигенные нарушения вызываются взаимодействием многих генов с факторами внешней среды. Генетические факторы важны при многих распространенных заболеваниях, в том числе ИБС, гипертензии и сахарном диабете.

Например, гетерогенной является этиология ИБС. В то время, как небольшое число случаев заболевания вызывается простым генным дефектом (например семейная гиперхолестеринемия), у большинства пациентов заболевание полиэтиологично. Факторы, приводящие к заболеванию, взаимодействуют между собой. Каждый фактор в отдельности малоинтенсивен, но кумулятивное их действие может приводить к заболеванию.

Примером мультифакторного состояния может быть полигенная гиперхолестеринемия, при которой изменения в белках, регулирующих метаболизм липопротеинов (включая аполипопротеины апоВ и апоЕ), ферментах и рецепторах приводят к повышению уровней холестерина.

3. **Моногенные нарушения.** Моногенные нарушения вызываются дефектом одиночного гена и развиваются по простой картине наследования (Менделя). Многие наследственные метаболические заболевания, являющиеся результатом одиночного генного дефекта, имеют метаболическую основу и до 8% детей, находящихся в клиниках, страдают одним из таких нарушений.

ДНК-ДИАГНОСТИКА

Молекулярная генетика — это отрасль, методы которой нашли широкое применение во многих дисциплинах. Предметом молекулярной генетики является изучение экспрессии и наследования генов на молекулярном уровне. В клинической биохимии это заключается в изучении различий в последовательности основных пар в ДНК. Анализ ДНК пациентов и генов, которые в них содержатся, может давать важную диагностическую информацию.

Мутации в одиночных генах могут вызывать наследственные заболевания, такие как муковисцидоз, серповидноклеточную анемию, семейную гиперхолестеринемия и мышечную дистрофию Дюшена. Сложные нарушения, затрагивающие несколько генов, могут лежать в основе таких частых заболеваний, как ИБС, сахарный диабет, рак.

Полиморфизм длины ограниченных фрагментов (ПДОФ)

В лабораторных условиях ДНК может быть разрезана на небольшие фрагменты ферментами, называемыми рестриктивными эндонуклеазами. Эти ферменты предназначены для разрезания ДНК в местах специфических последовательностей нуклеотидов. Наличие полиморфных сайтов, отличающихся последовательностью нуклеотидов в ДНК, создает или устраняет места действия определенных рестриктивных эндонуклеаз.

Полиморфизм возникает вследствие изменений отдельных оснований, а также делеций и включений (вставок) ДНК. Такой полиморфизм называют **полиморфизмом длины ограниченных фрагментов**,

так как он приводит к образованию фрагментов ДНК различной длины после действия ферментов.

ДНК-фрагменты разделяются электрофоретически, переносятся на нейлоновые мембраны и гибридизируются с образцами ДНК, мечеными радиоактивно или оптически активными маркерами. Этот метод получил название **Саутерн блот анализ** (рис. 189).

Саутерн блот метод применяется для идентификации определенных последовательностей нуклеотидов в ДНК. Этим методом могут быть установлены мутации типа делеций и вставок, а также мутации, изменяющие места распознавания для рестрикционного фермента.

Метод, кроме того, используется для определения наличия специфической перестройки генов внутри или между хромосомами, как это происходит в клонах злокачественных клеток.

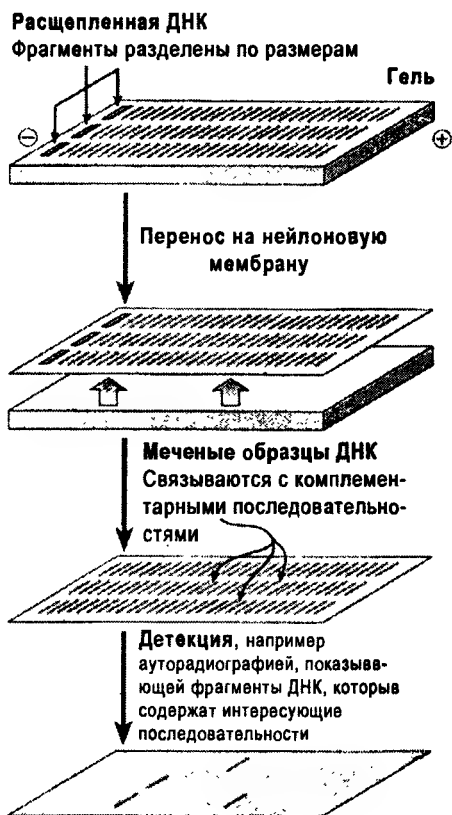


Рис. 189. Саутерн блот анализ ДНК человека

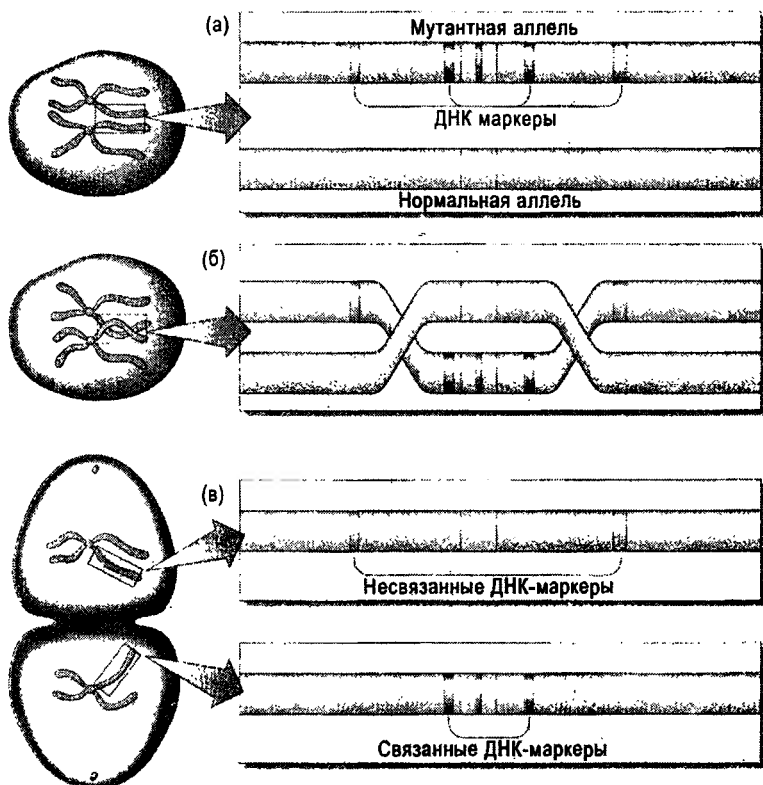


Рис. 190. Связанные и несвязанные маркеры при мейотической рекомбинации

- (а) Полиморфные ДНК-последовательности могут использоваться как ДНК-маркеры
- (б) Во время мейоза происходит пересечение хроматид и ДНК-последовательности перекрещиваются
- (в) Маркеры, близко расположенные к интересующему гену, остаются связанными, тогда как дистантно расположенные маркеры при разделении хромосом остаются несвязанными

Связывание

При немногих заболеваниях, например серповидноклеточной анемии, мутация, вызывающая заболевание, происходит в сайте, узнаваемом рестриктивным ферментом. Диагностика при этом проводится с помощью ПДОФ-анализа. Однако чаще рестрикционные сайты не являются местами мутаций. Вместе с тем полиморфизм в рестриктивном сайте, прилегающем к клинически важному сайту мутации

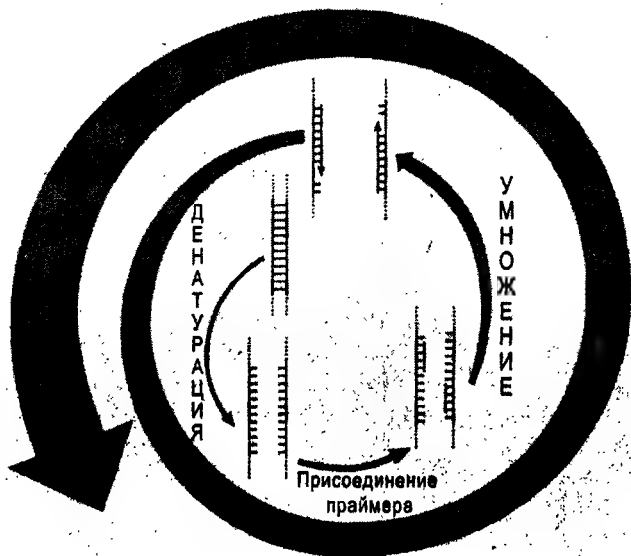


Рис. 191. Полимеразная цепная реакция

так, что эти два сайта остаются связанными во время мейотической рекомбинации, позволяет эффективно использовать ПДОФ-анализ для диагностики (рис. 190).

ВЧТП-полиморфизм

ПДОФ-анализ имеет ограничения, связанные с тем, что каждый человек обладает двумя копиями определенного участка ДНК (по одному от каждого родителя).

Другой имеющий мвсто тип полиморфизма сайтов носит название **вариабельного числа tandemного повтора (ВЧТП)**. Рестриктивные сайты ограничивают с флангов регион генома, длина которого варьирует у индивидуумов, что обусловлено различным числом копий специфической последовательности («tандемный повтор»). Картина рестриктивных фрагментов, определяемых в пробах, уже полностью уникальна для индивидуума и может использоваться как «генетические отпечатки пальцев».

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) революционизировала изучение генов (рис. 191). ПЦР позволяет многократно усиливать в пробирке небольшой участок геномной ДНК человека. Техника

проста, быстра и требует для исследования небольшого числа или даже одиночной клетки.

ДНК для анализа может быть взята из любой ядерной клетки; чаще всего используются лейкоциты, но могут использоваться корни волос, соскоб ротовой слизистой или сперма. Такие небольшие образцы имеют очевидные преимущества для пренатальной и судебной диагностики, но большое внимание должно уделяться избеганию возможных загрязнений материала клетками или ДНК.

Праймеры, выбранные для усиления ДНК, идентичны коротким участкам последовательности геномной ДНК, которые ограничивают интересующую область. Двойная спираль ДНК сначала денатурируется нагреванием. Праймеры «пришиваются» к комплементарным последовательностям и под действием ДНК-полимеразы происходит удлинение, завершающее первый цикл. Эта вновь синтезированная ДНК также используется как матрица для второго цикла и т.д. За 30 циклов регион, ограниченный двумя праймерами, будет усилен более чем в 1 000 000 раз.

Глава 18.

БИОХИМИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

БИОХИМИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Переход от внутриутробной жизни к независимому существованию требует изменений во многих биохимических системах. Зрелости эти системы достигают в течение недель, месяцев или даже нескольких лет после рождения.

Дыхательная функция

При рождении легкие должны взять на себя от плаценты функцию органа газообмена. У плода и новорожденного ребенка газы крови существенно отличаются, что связано с различными способами получения кислорода организмом.

Фетальный гемоглобин обладает высокой аффинностью к кислороду, и кривая диссоциации кислорода смещена влево, что способствует эффективному обмену кислородом между матерью и плодом (рис. 192).

У плода уровень PO_2 составляет достаточно низкие значения — около 4,6 кПа. Однако концентрация гемоглобина в крови плода выше чем у взрослого, поэтому транспорт кислорода и тканевая оксигенация достаточно эффективны. PCO_2 у матери ниже, чем в отсутствие беременности, а PCO_2 плода выше и составляет около 6,5 кПа. Уровень $[H^+]$ у плода составляет около 56 нмоль/л.

Во время родов плод может выдержать определенную степень гипоксии и ацидоза. Первые дыхательные движения расправляют легкие, и, если они являются зрелыми и содержат адекватный по составу и количеству сурфактант, развивается десятикратное снижение сопротивления в легочных сосудах. Газообмен быстро устанавливается таким образом, что PO_2 возрастает, а PCO_2 падает.

Респираторный дистресс-синдром вызывается недостатком сурфактанта (рис. 193) и связан с недостаточностью расправления альвеол и последующим альвеолярным коллапсом, снижением эластичности и нарушением вентиляции/перфузии. Гиповентиляция приводит к респираторному ацидозу, а гипоксемия вызывает метаболический ацидоз. У большинства недоношенных детей риск развития респираторного дистресс-синдрома достаточно высок.

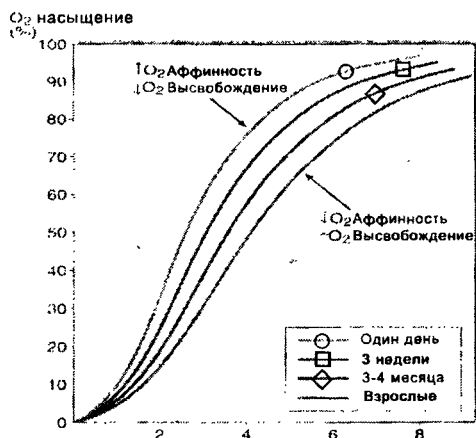


Рис. 192. Кривые диссоциации кислорода, характерные для гемоглобина плода и матери

При низком PO_2 фетальный Hb отдает больше кислорода тканям. По этой причине новорожденный может выживать при условиях гипоксии, губительных для взрослых.

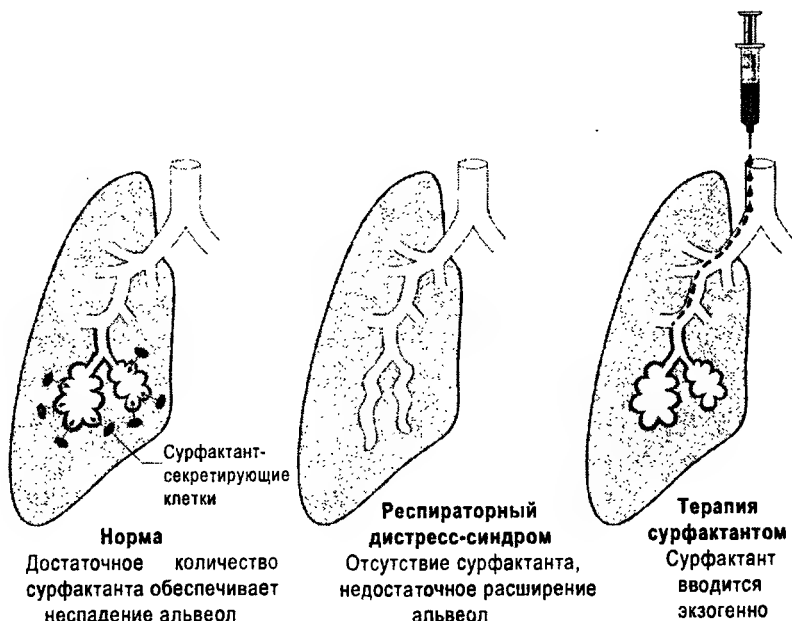


Рис. 193. Сурфактант и респираторный дистресс-синдром

Функция почек

Все почечные клубочки формируются к 36-ой неделе развития плода, но так как почечный кровоток в этот период снижен, скорость клубочковой фильтрации при рождении также снижена. В первые недели жизни уровень креатинина в сыворотке возрастает, затем к 4-ой неделе снижается и остается низким до 5-летнего возраста, после чего постепенно увеличивается до уровня взрослых.

Функция проксимальных канальцев у новорожденных незрелая, и реабсорбция бикарбонатов и глюкозы в них снижена. Это приводит к низкому уровню бикарбонатов в сыворотке. В норме у новорожденных может определяться глюкозурия и аминокацидурия. Способность детей концентрировать мочу невысока. Максимальная осмоляльность мочи может достигать 600 ммоль/кг. В период новорожденности способность почек экскретировать воду и электролиты также ограничена. В связи с этим внутривенное введение жидкостей должно проводиться с большой осторожностью.

Водный и электролитный баланс

Общее содержание воды в организме новорожденных составляет около 75% общего веса, тогда как у взрослых эта величина составляет около 60% (рис. 194).

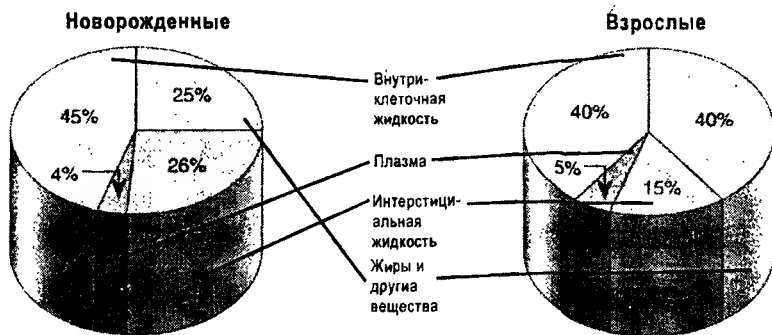


Рис. 194. Состав организма (% от веса тела) у новорожденных и взрослых

В первую неделю жизни объем внеклеточной жидкости уменьшается, и это приводит к потере веса, что является нормальным явлением в этот период. К первому году общее содержание воды составляет 60%, а внеклеточной жидкости — 25%. Из этого следует, что жидкости, назначаемые больным детям, должны соотноситься с возрастом и, особенно, с весом тела.

Дети очень восприимчивы к потерям воды, так как функция почечных канальцев у них недостаточно зрелая. Кроме того, они склонны к потерям жидкости через ЖКТ в связи с диареей. Дегидратированные дети теряют относительно больше воды, чем утратившие натрий, что связано с незрелой функцией канальцев и большей поверхностью тела относительно веса тела.

Потеря жидкости может оцениваться исходя из данных истории болезни и клинического обследования.

Умеренная дегидратация, вызванная, например гастроэнтеритом, часто лечится пероральным приемом растворов, содержащих глюкозу и электролиты.

Детям со средней и тяжелой степенью дегидратации показано внутривенное введение жидкостей. Объем жидкостей и скорость их введения зависит от клинического состояния ребенка. Например, дегидратация вследствие тяжелой диареи требует немедленной коррекции и возмещения объема плазмы.

Ответ организма на лечение должен строго контролироваться (ведение карты жидкостного баланса, учет диуреза и контроль за состоянием гидратации). В этом плане простым и информативным показателем степени гидратации является вес тела, который необходимо регулярно измерять.

Функция печени

Печень новорожденного может быть неспособной конъюгировать весь билирубин, находящийся в ней. Следствием чего является **желтуха новорожденных**, развивающаяся у многих детей в первую неделю жизни. У доношенных детей это явление быстро проходит. У недоношенных детей, характеризующихся незрелостью функции печени, желтуха может быть более тяжелой, и концентрация билирубина может снижаться в течение продолжительного времени.

Желтуха, развивающаяся в первые 24 часа жизни, всегда является патологической и вероятнее всего связана с несовместимостью групп крови или инфекцией. При увеличенной деструкции эритроцитов, также как и при резус- и АВ0-несовместимости, имеет место увеличение неконъюгированного билирубина. Неконъюгированный билирубин связывается в крови с альбумином. При насыщении альбумина липофильный билирубин абсорбируется клетками. В частности, он может проникать через гемато-энцефалический барьер и связываться с белками в мозге, проявляя нейротоксичность. Билирубин-энцефалопатия может приводить к гибели или тяжелым нарушениям сознания.

Желтуха, длящаяся более 10 дней после рождения, требует внимательного исследования. Она может свидетельствовать о галактоземии, врожденном гипотиреозе, муковисцидозе или дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Если у ребенка определяется избыток конъюгированного билирубина, это может быть связано с различными заболеваниями. Двумя наиболее частыми причинами является гепатит новорожденных, вероятно передаваемый от матери при рождении, или билиарная атрезия, когда нарушается билиарный дренаж. Последнее состояние требует хирургического вмешательства.

Энергетический метаболизм

Перед рождением главным источником энергии для плода является глюкоза, получаемая от матери через плаценту. Избыток глюкозы запасается в виде гликогена печени. Свободные жирные кислоты проникают через плаценту и запасаются в жировой ткани. При рождении организм ребенка должен переключаться на глюконеогенез и гликогенолиз для поддержания концентрации глюкозы в крови. Происходит активация липолиза, продуцирующего свободные жирные кислоты, которые являются одним из основных источников энергии до стабилизации питания.

Гипогликемия новорожденных — состояние, при котором уровень глюкозы снижается ниже 2 ммоль/л. Это может наблюдаться:

- у недоношенных детей со сниженными запасами гликогена;
- у детей матерей-диабетиков в связи с гиперинсулинизмом плода.

Функция желудочно-кишечного тракта

Хотя ферменты пристеночного пищеварения — дисахаридазы (мальтаза, лактаза, сахараза) и присутствуют в организме при рождении, в первые 7 дней жизни лактоза может всасываться в ЖКТ неизменной и появляться в моче у нормальных детей. Протеолитические ферменты, ренин и пепсин, также представлены в желудке новорожденных, тем не менее некоторые белки могут всасываться без расщепления.

У новорожденных детей определяется низкий уровень витамина К, участвующего в синтезе факторов свертывания крови. Для снижения риска внутримозговых кровоизлияний всем новорожденным детям, особенно находящимся на естественном вскармливании, необходимо давать этот витамин.

Кальций

У недоношенных детей в первые несколько дней жизни может развиваться преходящая, часто асимптоматическая гипокальциемия, что связано с неспособностью паращитовидных желез детей адекватно отвечать на гипокальциемию.

Неонатальная гипокальциемия чаще появляется у недоношенных детей, детей с респираторным дистресс-синдромом, с асфиксией в родах и у детей матерей-диабетиков.

Биохимия детского возраста

- Респираторный дистресс-синдром — следствие недостатка сурфактанта; состояния, препятствующего расправлению и аэрации легочных альвеол.
- Дети характеризуются повышенным содержанием воды и объемом внеклеточной жидкости по сравнению со взрослыми. Функция почек с возрастом изменяется. Проведение жидкостной и электролитной заместительной терапии у детей отличается от подобных процессов у взрослых.
- Желтуха — довольно частое состояние у детей в первую неделю жизни. У доношенных детей желтуха проходит быстро. Желтуха в первые 24 часа жизни — явление всегда патологическое.
- Неонатальная гипогликемия может регистрироваться у недоношенных детей и детей матерей-диабетиков.

БИОХИМИЯ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

К 2050 году более 20% населения в мире будут составлять люди, чей возраст превышает 65 лет. Этим обуславливается актуальность исследований, связанных с изучением проблем старения населения.

Возрастные изменения многих органов связаны с постепенным снижением функции даже при отсутствии заболеваний; но часто, благодаря наличию значительных функциональных резервов, такие функциональные изменения не имеют клинических последствий. Проблема, встающая перед биохимиками-клиницистами, заключается в возможности дифференцировки биохимических и физиологических изменений, связанных со старением, и изменений, свидетельствующих о наличии заболеваний. Результаты биохимических исследований у пожилых лиц отличаются от таковых у молодых людей, но они не свидетельствуют о наличии какой-либо патологии. Примером таких отличий может быть концентрация креатинина сыворотки (рис. 195).

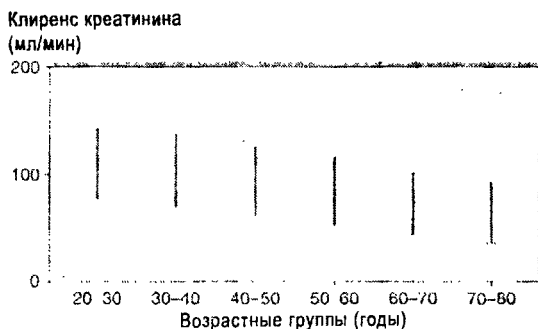


Рис. 195. Возраставшее падение клиренса креатинина

Функция почек с возрастом угнетается, но определение уровня креатинина 140 мкмоль/л у 80-летних женщин не должно быть причиной тревоги. Более того, эти результаты определения креатинина могут свидетельствовать о достаточно хорошей скорости гломерулярной фильтрации у этих пациентов.

Интерпретация биохимических результатов у лиц в пожилом возрасте требует наличия возрастзависимых референтных уровней для многих биохимических тестов.

Заболевания в старческом возрасте

Ряд заболеваний регистрируется у стариков чаще, чем у молодых людей. Кроме того, общие заболевания у стариков по течению могут отличаться от характера заболевания у молодых людей. Пожилые пациенты могут страдать несколькими заболеваниями или принимать различные препараты, маскирующие обычное течение болезни.

В таблице 88 приведены биохимические исследования, выполнение которых у пациентов старшего возраста может помочь в выявлении патологических состояний.

Таблица 88

Биохимические исследования у пациентов старших возрастных групп

Тест	Возможные состояния
Калий	Гипокалиемиия
Мочевина и креатинин	Заболевания почек
Кальций, фосфаты и щелочная фосфатаза	Заболевания костей
Общий белок, альбумин	Состояние питания
Глюкоза	Сахарный диабет
Тесты тиреоидной функции	Гипотиреозидизм
Гематологические исследования или копрологические на наличие крови	Болезни крови и кровотечения

Метаболические заболевания, наиболее часто встречающиеся в старости, могут протекать необычно. Это такие заболевания, как:

- заболевания щитовидной железы;
- сахарный диабет;
- заболевания почек;
- гипофизарные нарушения;
- недостаточность половой функции;
- заболевания костей.

Заболевания щитовидной железы

Тиреоидная дисфункция — довольно частое нарушение в старости. Диагностика может быть затруднена в связи с тем, что проявления заболевания могут ошибочно рассматриваться как нормальный процесс старения (рис. 196).

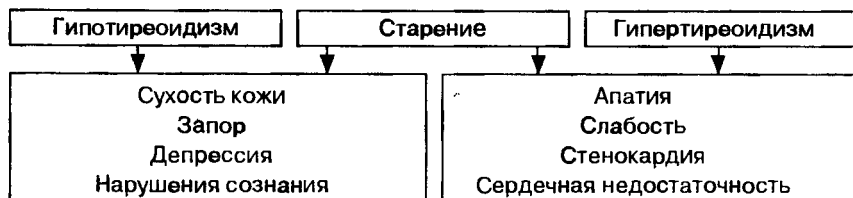


Рис. 196. Клинические проявления тиреоидных заболеваний могут ошибочно интерпретироваться как проявление «нормального старения»

Необычное течение заболевания является довольно частым, так как старики с гипертиреозидизмом характеризуются более сильной, чем у молодых людей, предрасположенностью к кардиальным эффектам увеличения уровней тиреоидных гормонов.

Интерпретация результатов исследований ТТГ, T_4 и T_3 не может быть достоверной у стариков, так как у лиц этой группы часто встречается более чем одно заболевание.

Пациенты с рядом тяжелых нетиреоидных заболеваний могут демонстрировать низкие уровни T_4 , T_3 и ТТГ, поэтому тиреоидная функция пациентов может адекватно оцениваться только при отсутствии таких заболеваний. Пациенты-старiki могут также принимать лекарственные препараты, влияющие на тиреоидную функцию (табл. 89).

Таблица 89

Лекарственные вещества, влияющие на тиреоидную функцию

Лекарственные вещества	Эффекты
Эстрогены	Увеличение уровня тироксинсвязывающего белка
Андрогены, глюкокортикоиды	Снижение уровня тироксинсвязывающего белка
Фенитоин, салицилаты	Ингибирование связывающей способности тироксинсвязывающего белка
L-ДОФА, глюкокортикоиды	Подавление ТТГ-секреции
Литий	Ингибирование T_4 -секреции

Лекарственные вещества	Эффекты
Амиодарон, пропранолол	Ингибирование T_4 - T_3 превращения
Холестирамин, коlestипол	Снижение всасывания перорально введенного T_4

Одним из состояний, часто определяемых у стариков является **гипотермия**. В этой связи важным является установление причин гипотермии, в основе которой могут лежать эндокринные нарушения, такие, как заболевания щитовидной железы, гипофункция надпочечников или гипофиза (рис. 197).

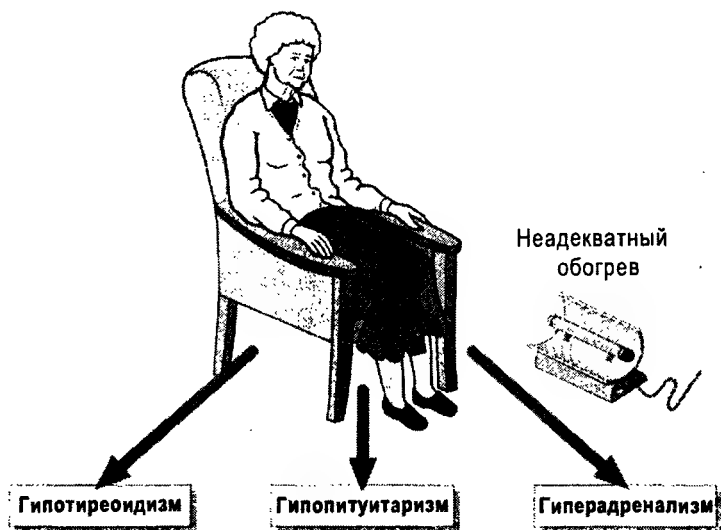


Рис. 197. Возможные эндокринные причины гипотермии у стариков

Сахарный диабет

Сахарный диабет — довольно частое заболевание в старческом возрасте (рис. 198).

К инсулиновой резистентности, лежащей в основе инсулинне-зависимого сахарного диабета, приводят генетические факторы и ожирение.

Толерантность к глюкозе с возрастом снижается даже в отсутствие сахарного диабета, а почечный порог для глюкозы у стариков возрастает. Эти обстоятельства могут сделать трудной диагностику сахарного диабета у пациентов старших возрастных групп.



Рис. 198. Возрастзависимая распространенность сахарного диабета

Заболевания почек

Функция почек в течение жизни постепенно ухудшается, что находит отражение в увеличении верхнего предела референтных уровней мочевины и креатинина. Клиренс креатинина снижается, даже несмотря на снижение количества продуцируемого креатинина, связанное с уменьшением мышечной массы. Способность почек концентрировать мочу, также как и экскретировать разведенную мочу, с возрастом снижается.

Гипофизарные нарушения

С возрастом гипофизарная железа уменьшается в размерах, и увеличивается частота развития микроаденом и фокального некроза. Секреция гонадотропина и вазопрессина у стариков возрастает, тогда как секреция гормона роста снижается.

Половая функция

С возрастом секреция овариальных и тестикулярных гормонов снижается. Менопауза у женщин может вызывать дистрессорные симптомы при непродолжительном течении и приводить к серьезным заболеваниям костей при длительном состоянии.

Заместительная терапия в период менопаузы снимает соответствующие симптомы, поддерживает структуру костной ткани и может значительно снижать риск ИБС.

Заболевания костей

Заболевания костной ткани у стариков более часты, чем у молодых людей. Остеопороз — наиболее частое заболевание костей, наблюдаемое в старости. Риск переломов с возрастом резко увеличивается, так как снижается масса костной ткани на единицу объема.

Потеря костной ткани ускоряется, когда снижается продукция эстрогенов у женщин после менопаузы (но постепенное снижение костной массы с возрастом характерно для обоих полов). Основные биохимические показатели метаболизма кальция нормальны у пациентов даже при тяжелом первичном остеопорозе.

Дефицит витамина D остается основной причиной остеомалации у стариков, вынужденных находиться дома. Статус витамина D может быть оценен измерением основного циркулирующего метаболита, 25-гидроксиколекальциферола. При тяжелой остеомалации, вызванной дефицитом витамина, уровень сывороточного кальция падает и далее будет увеличиваться соответственно секреции паратгормона. Активность щелочной фосфатазы также будет увеличиваться.

Болезнь Педжета характеризуется увеличенной остеокластной активностью, что приводит к увеличению резорбции кости. Костные боли при этом могут быть особенно интенсивными. Активность щелочной фосфатазы сыворотки при заболевании очень высока; экскреция гидроксипролина с мочой повышена.

Питание у пациентов старческого возраста

Дефицитность питания — частое явление у стариков, особенно у одиноких или получающих недостаточное количество пищи. Недавние данные подтвердили, что недостаточность питания является фактором снижения иммунного ответа и предрасположенности к инфекционным заболеваниям.

Биохимия старших возрастных групп

- Необходимо различать изменения биохимических параметров, являющиеся следствием старения и свидетельствующие о наличии заболевания.
- Прием пациентами старших возрастных групп различных лекарственных препаратов осложняет интерпретацию результатов исследований.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РЕФЕРЕНТНЫЕ УРОВНИ ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Показатели белкового обмена						
Аминокислоты		2,28—4,28 мм/л (0,02—0,05 г/л по азоту)		3,57—14,28 мм/сут (50—200 мг/сут)		
Общий белок		64—83 г/л		60—80 мг/сут	0,15—0,45 г/л	
Белковые фракции: — Альбумины			м 48,9— 61,7% ж 48,8— 61,8%		40,0— 70,0%	
— Глобулины			м 38,8— 51,1% ж 38,3— 51,1%			
— α_1			3,0—6,5%		2,5—8,5%	
— α_2			5,6—11,0%		5,0—12,0%	
— β			8,2—3,6%		10,0—20,0%	
— γ			14,9— 20,6%		8,0—14,0%	
Преальбумины					1,8—11%	
Белки острой фазы: — С-реактивный белок		0,8—8 мг/л				
— α_1 -антихимотрипсин		300—600 мг/л				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
— α_2 -ингибитор протеинкиназ		780—2000 мг/л				
— орозомукоид		500—1400 мг/л				
— гаптоглобин		830—2670 мг/л	0,3—1,9 г/л			
— фибриноген		2000—4000 мг/л				
— C_3 -компонент комплемента		800—1500 мг/л				
— C_4 -компонент комплемента		150—450 мг/л				
— церулоплазмин		150—600 мг/л				
Гемоглобин	м 135—160 г/л (2,1—2,7 мм/л) ж 120—140 г/л (1,9—2,5 мм/л)					
Компоненты: HbA ₁	90—95%					
HbA ₂	2,5—3%					
HbA ₃	до 3%					
Фетальный (у взрослых)	Менее 2%					
Фетальный у новорожденных	60—90%					
Фракции: Гликогемоглобин		5,6—7,5%				
Карбоксигемоглобин		0—3%				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Метгемоглобин		Менее 1% (9,3—37,2 мкМ/л)				
Сульфгемоглобин		0—1%				
Макроглобулины:						
— α_2 -макроглобулин		м 1,5—3,5 г/л ж 1,75—4,2 г/л				
— ассоциированный с беременностью α_2 -гликопротеин (АБГ)		ж 0,05 г/л м в 2—5 р. меньше				
Миоглобин			6—85 мкг/л	0,4—4,0 мкг		
Среднемолекулярные пептиды			До 0,240 ед.			
Трансферрин			м 2,3—4,0 г/л ж 3,0—3,8 г/л			
Ферритин			м 15—200 мкг/л ж 12—150 мкг/л			
α_1 -фетопротеин			Менее 30 мкг/л			
Показатели обмена небелковых азотистых веществ						
Адениловые нуклеотиды:						
— АТФ	В эритроцитах: 726±2,4 мкМ/л					
— АДФ	262±1,2 мкМ/л					

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
— АМФ	4,1±1,3 мкМ/л					
— цАМФ		м 17—33 нМ/л ж 11—27 нМ/л		Ниже 10 мкМ/г креатинина		
Азот остаточный			14,3—28,6 мм/л			
Аминный азот		2,86—4,28 мм/л		3,57—14,28 мм/сут		
Аммиак			11—32 мкМ/л (по азоту)	10—107 мм/сут		
Гистамин	18—72 нМ/л			0,39—1,2 мкМ/сут		
Индикан			1,19—3,18 мкМ/л	Ниже 0,47мм/сут		
Креатин			м 13—53 мкМ/л ж 27—71 мкМ/л	м 0—0,3 мм/сут ж 0—0,8 мм/сут		
Креатинин			м 53—106 мкМ/л ж 44—97 мкМ/л	м 8,8—17,7 мм/сут ж 7,1—15,9 мм/сут		
Молочная кислота	Артериальная 0,5—1,6 мм/л венозная 0,55—2,22 мм/л				0,84—2,36 мм/л	
Мочевая кислота			м 0,24—0,46 мм/л ж 0,16—0,38 мм/л	1,48—4,43 мм/сут		
Мочевина			3,33—8,3 мм/л	330—580 мм/л		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Показатели активности ферментов и изоферментов						
Аланин-трансаминаза (АЛТ)			28—190 нМ/(с·л) (до 40 ед)			
Алкогольдегидрогеназа (АДГ)			Активность незначительна			
АДГ ₁			75,1±9,5%			
АДГ ₂			15,0±0,5%			
АДГ ₃			9,9±0,5%			
Альдолаза			0,09—0,57 мм/(ч.с) (1—7,5 ЕД/л)			
α-амилаза			12—32 мг/(ч.мл) (3,3—8,9 мг/(с.л))	До 120 сг/(ч.мл) (до 44 мг/(с.л))		В дуоденальном содержимом: 6—16г/ (ч.мл) (1,7—4,4 г/(с.л))
Аспартат-трансаминаза (АСТ)			28—127 нМ/(с.л) (до 40 ед)			
Ацетилхолинэстераза (АХЭ)	В эритроцитах: 36,9±3,8 ЕД/г.Нв (2,4±0,2 МЕ/моль НвS 1070±111 ЕД/10 ¹² эр)					
Гексокиназа (ГК)	В эритроцитах 1,27±0,2 ЕД/гНв (36,8±5,2 ЕД/10 ¹² эр)					

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
γ-глутамилтранспептидаза			м 250—1767 нМ/(с.л) ж 167—1100 нМ/(с.л)			
Глутатионпероксидаза	В эритроцитах 30,8±4,7 ЕД/г.Нб (893±137 ЕД/10 ¹² эр; 8,5—125 ммглут-SH /мл.эр))					
Глутатионредуктаза	В эритроцитах 56—62 ммглут-SH /мл.эр					
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	В эритроцитах 8,3±1,6 ЕД/г.Нб 272±46 ЕД/10 ¹² эр					
β-глюкуронидаза			м 9,9±2,6 мг/(ч.л) (0,53МЕ/л) ж 7,4±2,3 мг/(ч.л) (0,39МЕ/л)			
Изоцитратдегидрогеназа			1,2—7ЕД/л, (оптический тест — 340нм)			
Каталаза	382 МЕ/мл (18,4—25 мкЕД/эр); 22,6±0,5 мКАТ/л сыв					

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Кислая фосфатаза			67—167 нМ/(с.л) (4—10 МЕ) м 2,5—11,7 ЕД/л ж 0,3—9,2 ЕД/л			
Креатинкиназа			100 нМ/(с.л) (до 6 МЕ) — если суб- страт креа- тин, и 0—220 нМ/(с.л) (0—13 МЕ; 1,2 мМ фосфора/ (ч.л) если субстрат креатин- фосфат			
Фракции: — ВВ(КК-1)			следы			
— МВ(КК-2)			4—6%			
— ММ(КК-3)			94—96%			
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)			До 3200 нМ/(с.л) (до 195 МЕ)	378 мкМ/ч (13,4 МЕ/сут)		
— ЛДГ ₁			30—36%	55—66%		
— ЛДГ ₂			40—50%	26—33%		
— ЛДГ ₃			14—20%	7—8%		
— ЛДГ ₄			0—4%	0—3%		
— ЛДГ ₅			0—2%	0—1%		
— ЛДГ ₂ /ЛДГ ₁			1,2—1,5			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Лейцинаминопептидаза (ЛАП)			5,5±10 ЕД/л (33—100 нМ/(с.л))	м 0,6—4,7 МЕ/л ж 0,1—3,8 МЕ/л		
Липаза (Лп)			0—470 нМ/(с.л) (0—28 мкМ/(мин.л)) 0—160 ЕД/л)			
Малатдегидрогеназа (МДГ)			43,2 мкМ/НАДН ₂ / (мин.л) 80—130 ЕД/л; 5—36 ЕД/л)			
Пепсин (уропепсин)			133±9 мкг/л	38—96 мг/сут (2—3 мг/ч)		В желудочном соке: 40—60 ЕД/мл
Пируваткиназа (ПК)	В эритроцитах 15±2 ЕД/г Нb 11,6 мМ/л эр; 435±58 ЕД/10 ¹² эр)					
Сорбитолдегидрогеназа (СДГ)			0—5,6 мМ/(с.л) (до 1,3 ЕД/л)			
Супероксиддисмутаза (СОД)	В эритроцитах: 1,04±0,05 усл. ед/мг Нb)					
Трипсин, химотрипсин			10—60 мкг/л ≈ 10 мкг/л			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Холинэстераза (ХЭ)			50—155 мкМ/(с.л) (3000—9300 МЕ; 4,9—11,9 ЕД/мл)			
Церулоплазмин			303±124 мг/л (300—580 мг/л)			
Щелочная фосфатаза (ЩФ)			278—830 нМ/(с.л) (32—92 ЕД/л)			
I				32±4%		
II				9±2%		
III				25±3%		
IV				13±4%		
V				21±2%		
Показатели липидного обмена						
Апопротеины — АПО-А-I	1,15—1,7г/л					
— АПО-В	0,8—11г/л					
Свободные жирные кислоты	0,08—0,2 г/л (0,3—0,9 ммМ/л)					
Липиды общие			4,0—8,0г/л			
Липопротеины (ЛП): — ЛПВП	1,3—4,2г/л					
— ЛПОНП	0,8—1,5г/л					
— ЛПНП	3,2—4,5г/л					

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
— хиломикроны	Следы					
Триглицериды	0,5—1,5г/л					
Фосфолипиды			2,52—2,91 мМ/л (1,25—2,75 г/л)			
Холестерин	5,2 мМ/л и > (2,0г/л и >)					
Показатели обмена углеводов и родственных соединений						
Галактоза			0,02—1,17 г/л (0,11—0,94 мМ/л)	Менее 0,08 мМ/ сут		
Гексозы			5,8—6,6 мМ/л			
Гексуроновые кислоты				2,4—3,9 мг/л		
Гликоген	16,2—37,8 мг/л (в лейко- цитах)					
Глюкоза	3,33—5,55 мМ/л	3,8—6,1 мМ/л		Ниже 2,78 мМ/сут	2,78—3,89 мМ/л	
Глюкозамин			3,4—4,35 мМ/л			
Гликозаминогликаны			4,8—8,4мг	2,19±1,16 мг/г креа- тинина		
Глюкуроновая кислота			12—13 мг/л (61,8—66,9 мМ/л)			
Лактоза	Менее 5 мг/л			120—400 мг/л		
Мукопротеиды				м 156 мг ж 111 мг		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Мукопротеины			0,4—0,75г/л			
Нейраминаовая кислота			2101,5 мкМ/л			
Пентозы	25,0 мг/л			13—33 мкМ/(кг.сут)		
Пировиноградная кислота (ПВК)	34—102 мкМ/л			0,8—1,5 пирувата/ч (10—25 мг/сут)	60—190 мкМ/л	
Сахароза			1,75 мкМ/л	64,26 мкМ/л		
Серомукоиды			0,22—0,28 г/л			
Сиаловые кислоты			2,0—2,33 ммМ/л			
Фруктоза			10—50 мг/л (5,5—277,5 мкМ/л)	Менее 330мкМ/ сут		
Показатели обмена гормонов						
Адреналин		1,91—2,46 нМ/л		30—80 нМ/сут		
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)		10—100 пг/мл (2,2—22 пМ/л)				
Альдостерон		м 0,17—0,61 нМ/л ж 0,14—0,83 нМ/л		4,5—7,5 мкг/сут (в ср. 55 нМ/сут)		
Ангиотензин-превращающий фермент			6,1—26,6 Е/л			
Вазопрессин		1,4—3,8 пг/мл		8,5—62,6 нг/сут		
Ванилил-миндальная кислота				2,5—38 мкМ/сут		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Гастрин			20—200 пг/мл			
Гидрокортизон		60—240 мкг/л (0,14—0,64 мкМ/л)		75—270 мкг/сут (207—745 нМ/сут)		
Глюкагон		75±4 пг/мл (30—120 нг/л)				
Гонадотропные гормоны				м 4—15 МЕ/сут ж 7—60 МЕ/сут (11—934 МЕ/сут в менопаузу)		
Дегидроэпиандростерон (ДЭА)			м 1,7—4,2 нг/мл (4,3—10,8 нМ/л) ж 2—5,2 нг/мл (5,2—13,5 нМ/л)			
11-дезоксикортикостерон			130—373 пМ/л (метод РИА) 124—409 пМ/л (метод ГЖХ)			
Диоксифенилаланин (ДОФА)				40,6—562,8 нМ/сут (277±31 нМ/сут)		
Дофамин		Менее 888 пМ/л		121,4—2425 нМ/сут		
Инсулин			6—24 мкЕД/мл			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Кальцитонин			м 100нг/л (29пМ/л) ж в 4 раза ниже			
17-кетостероиды				м 6,6—23,4 мг/сут (22,4—82 мкМ/сут) ж 6,4—18 мг/сут (22,2—62 мкМ/сут)		
Кортикостерон		0,13—2,3 мкг/100 мл (3,8—66,5 нМ/л)				
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)			16—23 мЕД/мл	м 16,8ЕД/л ж 16,7ЕД/ сут		
Норадреналин		0,615—3,23 нМ/л		20—40 нМ/сут		
5-оксииндолуксусная кислота				10—20 мкМ/сут		
11-оксикортикостероиды		130—230 мкг/л (0,358— 0,635 мкМ/л)				
17-оксикортикостероиды		140—550 нМ/л		0,04—0,28 мг/сут (0,11—0,77 мкМ/сут) свободного 1,31—7,39 мг/сут (3,6—20,4 мкМ/сут) суммарного		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
17-оксипрогестерон			м 0,8—6,0 нМ/л ж 0,5—2,1 нМ/л (фолликулярная фаза) 1,1—8,8 нМ/л (лютеиновая фаза) ниже 1,5 нМ/л (менопауза)			
Окситоцин		Менее 3,2 мкЕД/мл				
Паратиреоидный гормон			230—630 пг/л (определение N-концевых фрагментов) 20—70 мкзкв/мл (определение C-концевых фрагментов) 4—9 мкзкв/мл (общее содержание) 3 мкг/л (иммуно-реактивный гормон) 20—65пг/мл (интактный гормон)			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
С-пептид			0,7—0,4 нг/мл			
Прегнандиол				м 1,14—4,44 мкМ/сут ж 3,1 мкМ/сут (фолликулярная фаза) 6,2—21,8 мкМ/сут (лютеиновая фаза)		
Прогестерон			м 0,5нг/мл (0,38—0,95 нМ/л) ж 0,17—0,9 нг/мл (0,05—2,8 нМ/л) фолликулярная фаза более 7 нг/мл (19—95 нМ/л) — лютеиновая фаза	м 0,12±0,1 мкг/г креатинина ж 1,4±1,1 мкг/г креатинина (фолликулярная фаза) 7,7±4,6 мкг/г креатинина (лютеиновая фаза)		
Пролактин		м 5,2±0,5 (7—18) нг/мл ж 21,7±1,5 нг/мл (фолликулярная фаза) 25,2±1 мг/мл (лютеиновая фаза)				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Ренин		0,2—2,7 нг/(мл.ч)				
Серотонин	230—460 нМ/л	0,28—1,7 мкМ/л		0,5—1,2 мкМ/сут		
Соматотропный гормон (СТГ)			2—10нг/мл (0—118 пМ/л)			
Тестостерон			м 575±145 нг/мл (19,8±5,5 нМ/л) ж 49±13 нг/100 мл (1,71±0,46 нМ/л)	м 40—64,5 мкг/сут ж 2,1—10,7 мкг/сут		
Тиреоглобулин			Более 50 нг/мл			
Тиреолиберин		7—33 пг/мл		м 195 нг/сут ж 119 нг/сут		
Тиреотропный гормон (ТТГ)		2—9 мкЕД/мл				
Тироксин (T_4)			Общий 4,6—10,9 (8,5±0,3) мкг/100 мл (60—140 нМ/л) свободный 0,8—2,4 нг/100 мл (10,3—31 пМ/л)			
Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)			13—30мг/л (220—510 нМ/л)			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Трийодтиронин (T_3)			Общий 1,15—1,9 мг/л (1,77—2,93 нМ/л свободный 3,54—10,16 пМ/л)			
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)			м 3,4—15,8 мЕД/мл ж 2,7—10,5 мЕД/мл (фолликулярная фаза) 1,7—6,5 мЕД/мл (лютеиновая фаза) 37—100 мЕД/мл (менопауза)			
Хорионический гонадотропин			Ниже 40 мЕД/мл	Ниже 30 мЕД/мл		
Эстрадиол общий (E_2)			м 8—36 пг/мл (29—132 мП/л) ж 10—90 пг/мл (37—330 пМ/л) — (фолликулярная фаза) 5—240 пг/мл (184—881 пМ/л) —	м 0—22 нМ/сут ж 0—11 нМ/сут (фолликулярная фаза) 15—51 нМ/сут (лютеиновая фаза) 0—15 нМ/сут (менопауза)		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
			лютеиновая фаза 10—30 пг/мл (37—110 пМ/л) (менопауза)			
Эстриол общий (E_3)			Менее 2 мг/мл (7нМ/л)	м 16,5±2,1 мкМ/сут ж 63,3±7,7 мкМ/сут (середина менстру- ального цикла)		
Эстрогены			м 40—115 пг/мл ж 61—394 пг/мл (фоллику- лярная фаза) 122—437 пг/мл (лютеино- вая фаза) менее 40 пг/мл (менопауза)	м 5—25 мкг/сут ж 5—100 мкг/сут (фоллику- лярная фаза) 22—80 мкг/сут — (лютеино- вая фаза) менее 10 мкг/сут — (менопауза)		
Эстрон			м 11—629 пМ/л ж 74—555 пМ/л — (фоллику- лярная фаза)	м 11—30 нМ/сут ж 41—115 нМ/сут (фоллику- лярная фаза) 37—85 нМ/сут (лютеино-		

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
				вая фаза) 4—26 нМ/сут (менопауза)		
Показатели пигментного обмена						
Δ-аминолевулиновая кислота			1,2—1,8 мкМ/л	9,9—53,4 мкМ/сут		
Билирубин			Общий 8,5—20,5 мкМ/л прямого 0,9—4,3 мкМ/л непрямого 6,4—17,1 мкМ/л			
Копропорфирин	0—30 нМ/л эр.			51—351 нМ/сут		В кале: 600—1800 нМ/сут
Порфобилиноген				0—8,8 нМ/сут		
Протопорфирин	Менее 0,89 мкМ/л эр					В кале: менее 2,67 мкМ/сут
Стеркобилиноген						В кале: 50—300 мг/сут
Уробилиноген				0,08—4,23 мкМ/сут		В кале: 67—473 мкМ/сут
Уропорфирин				60 нМ/сут		В кале: 12—28 нМ/сут
Показатели обмена макро- и микроэлементов						
Алюминий		0,22—0,26 мкМ/л (6—7мкг/л)				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Бериллий	До 0,0002 мкМ/л			0,04 мкМ/л		
Бор	9,2—18,4 мкМ/л	7,4—19,4 мкМ/л				Волосы: 64,7—92,5 мкМ/кг
Бром	1,2—1,5 мг/л			487—708 мкг/сут		
Ванадий	7,9±0,04 мкг/л (в эритроцитах) 7,3±0,08 мкг/л	0,066—0,3 мкМ/л		0,77—2,4 мкг/сут		
Железо			м 12—32 мкМ/л ОЖСС: 54—72 мкМ/л НЖСС: 26,9—41,2 мкМ/л ж показатели на 10—15% ниже		4,12—9,31 мкМ/л	ОЖСС — Общая железосвязывающая способность сыворотки; НЖСС — ненасыщенная — « —
Золото			Менее 100 мкг/л	Ниже 1 мкг		
Йод	85—155 мкг/л (0,67±0,22 нМ/л)		Белково-связанного: 40—80 мкг/л (315—630 нМ/л) бутанолэкстрагируемого: 35—65 мкг/л (275—512 нМ/л)	15—16 мкг/сут	5 мкг/л	

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Кадмий	5,9±3,5 мкг/л			4,2±3,3 мкг/л		Волосы: 1,7±1,4 мкг/кг
Калий	38,4—64 мм/л в эритро- цитах: 79,8—99,3 мм/л	3,4—5,3 мм/л		80—100 мм/л	2,5—3,2 мм/л	
Кальций	2,3—3 мм/л		2,3—2,75 мм/л	2,5—7,5 мм/сут	1—1,35 мм/л	
Кобальт	2—2,8 мкг/л (33,9—4,75 нМ/л)		1,2—2мкг/л	1—7мкг/л		
Кремний	8,24 мг/л			11±1,6 мг/сут		Волосы: 800—2600 мг/кг
Литий	0,3—1,3 мм/л (19 мкг/л)	Ниже: 3 мм/л				
Магний	В эритро- цитах: 1,65—2,65 мм/л		0,7—1,2 мм/л	3—5 мм/сут	1—1,3 мм/л	
Марганец	30—50 мкг/л	16,7 мкг		1—10 мкг/л		
Медь			м 11—22 мкМ/л ж 13,4— 24,4 мкМ/л	0,24—0,79 мкМ		
Молибден	14,7±1,2 мкг/л	7,2±0,4 мкг		28—32 мкг/сут		
Мышьяк	0,08 мг/л (1,6мкМ/л)					Кожа и волосы: 60 мг/кг

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Натрий	70—98 мм/л в эритроцитах: 13—22 мм/л	130—156 мм/л		До 320 мм/л	138—156 мм/л	
Никель	80—120 мкг/л	38±19мкг		9,4мкг/сут		
Ртуть	2 мкг/л			До 50 нМ/л	8 мкг/л (3—24 мм/л)	
Свинец	300—400 мкг/л (1,46—1,93 мкМ/л)			0,48 мкМ/сут (30мкг/сут)		
Селен	1,77—2,79 мкМ/л			34 мкг/л		
Серебро	10,9±0,7 мкг/л	4,4±1,9 мкг/л				
Титан	53,3±5,2 мкг/л	23,9±1,6 мкг/л			0,7—16,1 мг%	
Фосфор кислорастворимый	В эритроцитах: 7—14 мм/л					
Фосфор липидный	В эритроцитах: 3—5 мм/л		2—3,5 мм/л			
Фосфор неорганический	В эритроцитах: 1—1,5 мм/л	1—2 мм/л		25,8—48,8 мм/сут		
Фтор	260 мкг/л			200 мкг/л	500 мкг/л	Волосы: 150 мкг/г
Хлориды			97—108 мм/л	150—250 мм/сут	120—130 мм/л	

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Хром	1,44—3,08 нМ/л			Менее 1 мкг/сут		
Цинк	6000—8000 мкг/л В эритро- цитах: 12—13 мг/л (124—192 мкМ/л)	1,12±0,12 мг/л (17,14±1,84 мкМ/л)		560 мкг/сут		

Показатели гемостаза

Активированное время рекальцификации крови — 50—70 сек.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30—40 сек.

Антитромбин III — 84—116% (по модификации Бишевского), 210—300 мг/л (методом радиальной иммунодиффузии).

Аутокоагуляционный тест — $100 \pm 1,1\%$, индекс инактивации тромбопластинов и тромбина — $2,1 \pm 0,1\%$.

Фактор Виллебранда — 60—150%.

Время кровотечения: 2—4 мин (по методу Дуке); менее 8 мин (по методу Айви); менее 10—12 мин (по методу Борхгревинко-Уоллера).

Время свертывания: 6—8 мин (по методу Милиана); 4—8 мин (по методу Ли-Уайта); 8—12 мин (по Масс и Магро).

Протромбиновое время: 11—15 сек (по Квику) у взрослых, 13—18 сек у новорожденных.

Протромбиновый индекс: 80—105%.

Рептилазное время (плазмы) — 17—20 сек.

Ретракция кровяного сгустка — 48—64% (по Балуде и соавт.)

Силиконовое время свертывания — 16—20 мин.

Тромбиновое время — 12—17 сек; с протаминсульфатом — 20—22 сек.

Фибринолитическая активность крови — 230—370 мин (по Ковальскому и соавт.), 2—4 часа (другие авторы).

Частичное (парциальное) тромбопластиновое время — 60—70 сек.

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Мегакариоциты						Костный мозг 0,054—0,074 · 10 ⁹ /л
Плазминоген			476±88 мг/л			
Потребление протромбина	73—127%	52±6%				
Продукты распада фибрина	Менее 10 мг/л					
Протеин С		1 мг/л				
Тромбоциты	200—300 · 10 ⁹ /л					
Факторы свертывания крови						
— I (фибриноген)		2—4 г/л				
— II (протромбин)	0,5—1,5 кЕД/л					
— V(АС-глобулин)		0,5—2 кЕД/л				
— VI(проконвертин)		0,05 г/л				
— VII(антигемофильный глобулин)		0,03—0,05 г/л				
— IX (антигемофильный фактор В)		60—140% (физиолог. уровень)				
— X (стюарт-прауэр-фактор)		60—130% (физиолог. уровень)				
— XI (плазменный предшественник тромбопластина)		65—135% (физиолог. уровень)				
— XII (фактор Хагемана)		65—150% (физиолог. уровень)				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
— XIII (фибрин-стабилизирующий фактор)		0,019 г/л				
Показатели обмена витаминов						
Ретинол (А)		1403±359 МЕ/л	1,05—2,27 мкМ/л (300—650 мкг/л)			
Тиамин (В ₁)	41,5—180,9 нМ/л		0—75,4 нМ/л	66—129 мкг/г креатинина (377нМ/сут)		
Рибофлавин	33 нМ/л (0,5 мкг/г)			24—81 мкМ/М креатинина (500—800 мкг/сут)		
Пантотеновая кислота (В ₅)		30—194 мкг/л	4,7—8,34 мкМ/л	15—70 мг/л (4,56—68,4 мкМ/сут)		
Никотиновая кислота (В ₆ , РР)	Не обнаруживается					
Пиридоксин (В ₆)		14,6—72,8 нМ/л		Более 9,2 мкМ/М креатинина		
Фолиевая кислота (В ₉ , В ₁₂)		1,7—12,6 нг/мл (3,9—28,6 нМ/л)	5—20 нг/мл			
Цианкобаламин (В ₁₂)			200—800 пг/мл (148—590 пМ/л)			
Аскорбиновая кислота (С)		34—114 мкМ/л (7—12мг/л)				

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Кальциферолы (D)		600—2000 МЕ/л (15—50 мкг/л)				
— 25(OH)D ₂		9,4±7,5 нМ/л (3,9±3,1 нг/мл)				
— 1,25(OH) ₂ D ₃		34,9—199,7 нМ/л	0,06—0,108 нМ/л (25—45 пг/мл)			
Токоферолы (E)			5—20 мг/л (11,6—46,4 мкМ/л)			
Биотин (H)		36,8—65,5 нМ/л		98—331,5 нМ/сут (11—183 мкг/сут)		
Липовая кислота (N)			10—50 мкг/л	10—20 мкг/сут		
Параминобензойная кислота (H ₁)	20—700 мкг/л			Свободное состояние: 60—280 мкг/сут связанное состояние: 820—3340 мкг/сут		
Холин (B ₄)		м 1,27±0,32 мг/л ж 0,91±0,21 мг/л				
Показатели кислотно-щелочного состояния						
Бикарбонат (HCO ₃ ⁻)	Артериальная: 18—23 мэкв/л					

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Буферные основания (ВВ)		43,7—53,3 мм/л				
Водородный показатель (рН)	Артериальная: 7,35—7,45 венозная: 7,3—7,4			5,5—6,8		
Общая CO ₂		23—33 мм/л (52—73 объемных %)				
Щелочной резерв		22—29 мэкв/л (50—65 объемных %)				
Опухолевые маркеры						
5-гидроксииндолацетат				4,5—12,1 мг/сут (24—63 мкМ/сут)		
Кальцитонин		Ниже 100 нг/л				
β ₂ -микроглобулин			1—2,6 мг/л	0,03—0,37 мг/сут	1,2±0,5 мг/л	
Нейрон-специфическая енолаза			Ниже 12,5 нг/л			
Опухолеассоциированные антигены:						
— СА 125			Менее 30 Е/мл			
— СА 19—9			Менее 30 Е/мл			
— СА 15—3			Менее 30 Е/мл			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
— СА 72—4			Ниже 7 нг/мл			
Прогестерон						В тканях: ниже 20 фМ/мг
Простатоспецифический антиген (ПСА)			Менее 1,8 нг/мл			
Раковый эмбриональный антиген (РЭА)			Менее 3 мкг/л (0—10 нг/мл)			
Тканевой полипептидный антиген (ТПА)						В тканях: менее 100 МЕ/л
Тиреоглобулин			Менее 50 нг/мл			
α_1 -фетопроtein (АФП)			Менее 20 мкг/л			
Эстрогеновые рецепторы						В тканях: менее 3,0 фМ/мг
Другие биохимические показатели						
Антиоксидантная активность			40—75%			
Диеновые конъюгаты			10—18 мм/л			
Желчные кислоты			1,25—3,41 мкг/л (2,5—6,8 мкМ/л)			
Кетоновые тела (ацетон)			Менее 10 мг/л	20—50 мг/сут		
Малоновый диальдегид	Эритроциты: 16—18 мкМ/л		2,51—3,69 мкМ/л			

Показатель	Цельная кровь	Плазма крови	Сыворотка	Моча	ЦСЖ	Примечания
Нуклеиновые кислоты:		Суммарное: 120±4 мг/л				
— ДНК		13,9±3,7 мг/л				
— РНК		144±22 мг/л				
— дезоксинуклеотиды		0,057— 0,069 мкМ/л				
Эритропоэтин			25—75 мЕД/л			

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- α_1 -Антитрипсин — 119, 120, 152, 161, 365, 433
- Адреналовая гиперплазия — 233, 253, 256, 266, 273, 280, 432
врожденная — 256
- Азот остаточный — 104
- Азотистый баланс — 101
- Акромегалия — 223, 227, 233—235
- Алкалоз метаболический — 43, 46, 91, 94, 95, 97, 342, 393
- Алкалоз респираторный — 87, 94, 95, 97, 98
- Алкаптонурия — 437
- АЛТ, аланиновая трансаминаза, *см. Трансаминазы* — 9, 136, 137, 142, 143, 150, 156, 157, 391, 417, 464
- Альбумин — 9, 14, 38, 55, 109—118, 120, 122, 148, 151, 160, 161, 167, 177, 185, 199—201, 210, 236, 243, 251, 252, 269, 299, 306, 308, 319, 327, 365, 369, 417, 452, 455, 460
- Альдостерон — 14, 29, 30, 39, 40, 45, 49, 58, 249, 251, 253, 257, 259, 264, 266, 391, 460
- Альфа-фетопроtein — 152, 396, 397, 424, 462
- Алюминий, отравление — 347, 348
- Аменорея — 226, 229, 278, 279, 280, 281
исследования — 282
- Амилаза — 9, 132, 137, 181, 310, 313, 314, 464
- Аммиак — 14, 84, 85, 103, 104, 106, 108, 146, 159, 406, 434, 438, 439, 463
гипераммониемия — 438
- Андрогены адреналовые — 251, 253, 258, 261, 266, 278, 279, 280
- Анионный интервал — 89
- Антидепрессанты, отравление — 345
- Антидиуретический гормон (АДГ), вазопрессин — 28, 31, 32, 37, 38, 40, 49, 57, 63, 226, 227, 257, 393, 470
аналог, тест водной депривации — 57
- Антидоты — 340, 341, 344
- Антитиреоидные препараты — 241, 247
- Анти-ТТГ-рецепторные антитела — 244
- Аполипопротеины — 297, 317, 321, 370, 371, 372, 373, 374, 384—386, 444
- АСТ, аспарагиновая трансаминаза, *см. Трансаминазы* — 9, 14, 136, 141—143, 150, 152, 156, 328, 391, 417, 464
- Атеросклероз при сахарном диабете — 185
- Аутоиммунные тиреоидные заболевания — 240, 241, 245
- Ацидемии органические — 433, 437, 438
- Ацидоз метаболический — 63, 67, 86, 88—91, 95, 97, 181, 194, 342—344, 433, 439, 449

Ацидоз респираторный — 87,
92—96, 97, 449

Б

Барбитураты, отравление — 344

Белки острой фазы — 120, 364

Белки плазмы — 110—112, 151

Беременность — 19, 100, 101, 106,
107, 112, 114, 117—119, 130,
135, 151, 172, 175, 237, 246,
247, 251, 276, 281, 282, 293,
302, 303, 306, 324, 409, 447

патологическая — 419

Бесплодие — 226, 229, 242, 272,
273, 286, 441

Бикарбонаты — 75

буферная система — 74, 75

реабсорбция и регенерация —
83

Билирубин — 148

метаболизм — 148, 149

Биотин — 292

Биохимические исследования

в клинике — 7

вариабельность — 17

взятие материала — 12

вне лабораторий — 20

порядок проведения — 10

Болезни накопления гликогена —
193, 194

Буферные системы — 74

белковая — 77

бикарбонатная — 75

гемоглобиновая — 76

фосфатная — 77, 84

В

ВИПоми — 398

Вирилизация — 256, 266, 271, 278,
282

Витамин А, ретинол — 296

Витамин В₁ — 290

Витамин В₁₂, цианкобаламин —
293

Витамин В₂ — 291

Витамин В₆, пиридоксин — 292

Витамин С, аскорбиновая кисло-
та — 295

Витамин D — 146, 147, 198, 201—
203, 206, 209—211, 289, 297,
321, 329, 459, 485

Витамин Е — 297

Витамин К — 298

Витамин РР, никотиновая кисло-
та — 291

Водный баланс — 23, 24

Водорода ионы — 72, 84

Г

Газообмен

в легких — 82

в тканях — 82

Галактоземия — 194

Гамма-глутамилтранспептида-
за — 9, 136, 137, 151, 355, 391,
465

Гастрономы — 312, 398

Гемохроматоз — 160, 161, 172,
303

Гигантизм — 233

Гиперальдостеронизм — 33, 253,
266, 267

Гипергидратация — 23, 24

Гиперлипидемии — 378

гиперальфалипопротеине-
мия — 386

гипертриглицеридемия се-
мейная — 385

дисбеталипопротеинемия се-
мейная — 385

- классификация — 383
- лечение — 386
- полигенная — 384
- семейная гиперхолестеринемия — 384
- семейная комбинированная — 385
- хиломикронемии синдром — 386
- Гиперосмолярная кома — 183
- Гиперпролактинемия — 226, 273, 274, 282, 284, 286
- Гипертиреозидизм, *см. Грейвса болезнь* — 212, 233, 238, 239, 241—248
 - диагностика — 242, 246
 - у стариков — 245
- Гиперурикемия — 60, 194, 355, 404, 406—411
- Гиперфосфатемия — 69, 214
- Гиперхолестеринемия — 11, 242, 319, 375, 378—386
- Гипоальбуминемия — 38, 39, 111, 114—116, 151, 159, 319
- Гипогаммаглобулинемия — 130
- Гипогликемия — 186
 - исследования — 190
 - лечение — 192
 - у детей — 191
- Гипогонадизм — 270, 271-274, 285, 286
- Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза — 405, 411
- Гипоксия — 80, 81, 90, 300, 414, 449
- Гипопаратиреозидизм — 201, 203, 214, 215, 223, 240
- Гипопитуитаризм — 227, 229, 230, 272
- Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная ось — 252—256
- Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось — 268
- Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось — 268
- Гипотермия в старческом возрасте — 455
- Гипотиреозидизм — 12, 226, 233, 236, 238, 239, 241—244
 - врожденный — 243
- Гипофиз — 224
 - гормоны аденогипофиза — 224
 - гормоны задней доли — 226
 - исследование функции — 224
 - опухоли — 227
- Гипофосфатезия — 210
- Гипофосфатемический рахит — 210
- Гипофосфатемия — 214, 335
- Гирсутизм — 253, 257, 266, 278, 281—283
- Гликогенозы, *см. Болезни накопления гликогена* — 193, 194
- Глюкагон — 166—169, 178, 192, 312, 340, 364, 365, 471
- Глюкагономы — 400
- Глюкоза крови — 163
 - источники — 163, 164
 - регуляция — 165—167
- Глюкокортикоиды — 103, 106, 183, 250, 262, 456
- Гормон роста — 226, 231—233, 470
 - дефицит — 231
 - исследования — 232

вариабельность уровней — 220
 гипоталамуса — 225
 ЖКТ — 398
 задней доли гипофиза — 226
 классификация — 220
 коры надпочечников — 248
 методы определения — 220
 половые — 267
 яичников — 276
 регуляция секреции — 237
 щитовидной железы — 242
 действие — 236
 нетиреоидные заболевания — 243
 регуляция секреции — 243
 связывание в плазме — 244
 эктопическая продукция опухольями — 392
 Грейвса болезнь — 244, 245, 247

Д

Дегидратация — 23, 24
 Дексаметазоновый супрессорный тест — 254
 Диарея — 31, 39, 291, 309, 322, 332
 Диспротеинемии — 112
 Дистресс-синдром респираторный — 450
 ДНК-диагностика — 8, 423, 441, 444
 Дыхательная недостаточность — 78, 79
 Дыхательный тест
 триолеиновый — 324
 Дюшена миодистрофия — 416, 444

Ж

Железо — 300
 дефицит — 302
 избыток — 303
 исследования — 301
 обмен — 301
 Желтуха — 152
 гемолитическая — 153
 гепатоцеллюлярная — 154
 новорожденных — 452
 холестатическая — 155
 Желудок — 310
 исследование функции — 311
 Желчные кислоты — 147—149, 150, 161, 317, 319—321, 372, 374, 375, 387, 388, 487
 Желчь — 14, 15, 39, 149,

З

Зоб — 240
 Золлингера-Эллисона синдром — 311, 399

И

Изоферменты — 133—136, 138, 140, 141, 150, 151, 207, 208, 413, 464
 Иммуноглобулины — 123—125
 Инсулин — 86, 103, 165—168
 Инсулинзависимый диабет — 169—171
 Инсулининдуцированной гипогликемии тест — 254
 Инсулиннезависимый диабет — 170—171, 457
 Инсулиномы — 189—190
 Инсулиноподобный ростовый фактор-I — 231, 232
 Инфаркт миокарда — 44, 120, 133, 142—146, 243, 414, 415

Инфузионная терапия — 46

Иценко-Кушинга

болезнь — 253, 256, 264

синдром — 212, 222, 224, 227,
231, 253—255, 256, 262—266,
273, 274, 284, 393, 401

Ишемическая болезнь сердца —
20, 184, 298, 327, 368, 378—
380, 383—386, 444

К

Кадмий, отравление — 350

Калий — 42, 43

гиперкалиемия — 44, 45

гипокалиемия — 45, 46

обмен — 42

Кальций — 9, 67, 118, 298, 453

гиперкальциемия — 69, 128,
203—207, 335, 391, 393, 401,
402

гипокальциемия — 68, 201—
203, 248, 256, 413, 415, 453

обмен — 197—199, 210, 211

сыворотки — 199—201, 415,
416

Кальцитонин — 235, 396, 397, 401,
402, 472

Карциноидный синдром — 400

Карциноэмбриональный анти-
ген — 394

Катехоламины — 178, 220, 299,
364, 436

Кетоацидоз диабетический —
178—183

Кислород

транспорт — 77

Кислотно-основное состояние —
71

«Кленового сиропа» болезнь —
437

Клиренс — 52

определение скорости гломе-
рулярной фильтрации — 52, 54

Конна синдром — 33, 266

Конвалова-Вильсона болезнь —
121, 162, 307, 308

Кора надпочечников

гиперфункция, см. Иценко-Ку-
шинга синдром — 262

гипофункция — 258—261

динамические тесты — 254—
256, 265

Кортизол — 33, 37, 117, 120, 165,
167, 188, 192, 221, 224, 229,
230, 248, 252, 364, 391

Кортиколиберин — 225, 229, 248,
249, 256

Креатин — 50, 104, 105—107, 463

Креатинин — 9, 20, 37, 49, 53—55,
61, 64, 65, 70, 104, 105—107,
181, 263, 360, 415, 418, 451,
454, 455, 458, 463

клиренс — 53, 418, 455, 458

Креатинкиназа — 9, 133, 138, 139,
140, 142, 242, 338, 413—417,
466

Кретинизм — 238, 241, 428

Ксилозы абсорбции тест — 12,
325

Л

Лактатдегидрогеназа — 133, 139,
141, 142, 143, 151, 156, 391,
413, 466

Лактоацидоз — 90, 183, 184, 391,
408, 433, 438

Лактоген плацентарный — 419,
423

Лекарственных веществ монито-
ринг — 356—360

Лецитин/холестерин-ацилтрансфераза — 147, 371, 372, 377

Леша-Нихана синдром — 406, 411

Липиды — 368

нарушения обмена, см. *Гиперлипидемии* — 378, 379

Липопротеинлипаза — 370—372, 386

Липопротеины — 370

метаболизм — 372

Лютеинизирующий гормон — 223, 224, 225, 268, 270, 472

М

Магний — 215—217, 298

Макроангиопатия диабетическая — 184

Мальабсорбция — 317—323

исследования — 323—325

Медь — 305, 307

врожденные нарушения обмена — 307

дефицит — 306

обмен — 305

Менкеса синдром — 307

Менструальный цикл — 277

Металлы, отравление — 346

лечение — 348

Метанол, отравление — 343

Миелома — 127, 128, 397

Микроальбуминурия — 55, 177, 185, 186

Микроангиопатия диабетическая — 184, 185

Микроэлементы — 299

Минералокортикоиды — 44, 251

Миоглобин — 107, 136, 412

Миопатии — 107, 136, 352, 412, 413

Множественная эндокринная неоплазия — 401—403

Мочевая кислота, см. *Ураты*

Мочевина — 9, 20, 25, 26, 34, 35, 37, 49, 52, 54, 61, 63—65, 105—106, 109, 112, 146, 181, 259, 332, 337, 417, 418, 432, 438, 455, 458, 463

Муковисцидоз — 313, 440—441

Мышечные нарушения — 412

Мышьяк, отравление — 349

Н

Наследственные метаболические нарушения — 431

Натрий — 29

гипернатриемия — 31—35

гипонатриемия — 35

безотечная — 36—38

отечная — 38

псевдогипонатриемия — 41, 42

Норадреналин — 248, 257, 345, 472

Нутриент — 287

О

Окситоцин — 220, 226, 473

Опухолевые маркеры — 394—397

Осмоляльность — 26, 56

Остеокальцин — 208, 210

Остеомалация — 135, 144, 201, 208—209, 211, 289, 458

Остеопороз — 144, 208, 209, 211—213, 284, 297, 458

П

Парапротеины — 126—129, 396, 397

- Паратиреоидный гормон, паратгормон — 49, 68, 198, 199, 202, 204, 205, 213, 214, 473
- Парацетамол, отравление — 338
- Парентеральное питание — 333—336
- Пептидные гормоны — 30, 50, 276, 310
- Печень — 143
- заболевания острые — 157—159
 - хронические — 159—162
 - исследование функции — 145, 146
- Питание — 287
- коррекция — 330
 - парентеральное — 333
 - осложнения — 334
- Плод
- мониторинг — 422—427
- Подагра — 410, 411
- Поджелудочная железа
- исследование функции — 314
- Полимеразная цепная реакция — 447
- Полиморфизм ДНК — 445—447
- Половая функция — 267
- исследование — 267
 - у женщин — 276
 - исследование — 278
 - у мужчин — 268
 - исследование — 270
 - динамические тесты — 270, 271
- Половые гормоны — 267
- Почки — 49
- исследование гломерулярной функции — 52—55
- исследование функции канальцев — 56, 57
- исследование функций — 45
- недостаточность
- диализ — 70
 - острая — 61—65
 - хроническая — 66—71
- Пrenатальная диагностика — 423
- билирубин — 424, 425
 - фосфолипиды — 426
- Презклампсия — 420, 421
- Прогестерон — 250, 257, 276—277, 278, 419, 474
- Пролактин — 220, 221, 225—230, 270, 273, 274, 277, 282, 284, 286, 474
- Протеаз ингибиторы — 119, 120
- Протеинурия — 55, 58—60, 112, 127, 185, 392, 420
- Протопорфирин — 302, 350, 351, 478
- Псевдогипопаратиреоидизм — 201, 214, 223
- Педжета болезнь — 135, 204, 207, 209, 211, 459

Р

- Рабдомиолиз — 45, 143, 201, 204, 412—415
- Рак — 390
- Раковая кахексия — 392
- Рахит — 144, 201, 207—210, 289, 297
- Референтные уровни — 17
- Рея синдром — 439
- Рост
- в норме — 230
 - нарушения — 231—235
- Ртуть, отравление — 351

С

Салицилаты, отравление — 342
Сахарный диабет — 20, 34, 86,
107, 163, 169—175
 · глюкозурия — 172
 диагностика и мониторинг —
172—176
 классификация — 169
 осложнения — 177—183
 отдаленные — 184, 185

Свинец, отравление — 350
Скорость гломерулярной филь-
трации — 54, 55, 56, 66, 67, 451
Скрининг новорожденных — 401
 врожденный гипотирео-
идизм — 428

Соматостатинома — 400
С-пептид — 165, 191, 474
С-реактивный белок — 121, 122,
365, 366, 460
Субфертильность — 283
 исследования у женщин — 284
 исследования у мужчин — 285
Сурфактант легких — 426, 450

Т

Теофиллин, отравление — 343
Тест толерантности к глюкозе — 7,
172, 173—175, 223
Тестостерон — 250, 266, 267—
270, 273—275, 277—279, 282,
284—286, 475
Тиреотропный гормон — 9, 221,
222, 224, 225, 229, 237—240,
242—248, 428, 429, 456, 475
 новорожденные — 428
Тирозинемии — 437
Тироксин — 9, 103, 117, 228, 230,
235, 258, 243, 243—247, 429,
475

Токсикология — 337
Травма, метаболический ответ —
362
Трансаминазы, см. АЛТ, АСТ —
136, 137, 142, 150
Трийодтиронин — 235—236, 237,
239, 240, 456—457, 476
Тропонины
 инфаркт миокарда — 142

У

Угарный газ, отравление — 345
Ураты — 404, 405—407
Уремия — 61—63
Уробилиноген — 150

Ф

Фанкони синдром — 59, 127
Феминизация — 271, 273
Фенилкетонурия — 428, 429,
434—436
Феохромоцитома — 402, 403
Ферменты плазмы — 130
Ферритин — 161, 293—295, 462
Фолиевая кислота — 303
Фолликулостимулирующий гор-
мон, ФСГ — 220, 223—225,
268, 269, 272, 274, 276, 277,
281, 282, 284, 285, 476
Фосфатаза кислая — 14, 132, 134,
394, 397, 466
Фосфатаза щелочная — 9, 14, 131,
132, 133, 134, 136, 137, 148,
150, 156, 157, 159, 207—209,
308, 391, 418, 419, 455, 459,
468
Фосфаты — 213
Фруктозамин — 177
Фруктозы
 непереносимость — 195

Х

Харриса-Бенедикта уравнение — 331
Хиломикроны — 12, 147, 317, 370—374, 376, 385, 469
Холестаз — 119, 135—137, 143, 148, 150, 153, 155, 156, 157, 158, 160
Холестерин — 20, 118, 147, 369, 374, 375, 469
Холинэстераза — 138
Хорионический гонадотропин человека — 20, 224, 271, 394, 396, 397, 419, 422, 476

Ц

Церулоплазмин — 120, 121, 152, 162, 299, 305—308, 365, 468
Цинк — 308
 дефицит — 309
 обмен — 308
 отравление — 309
Цирроз — 160—162
Цистинурия — 60, 61
Цитотоксические препараты — 130, 216, 274, 293, 392, 394

Щ

Щитовидная железа — 235
 исследования — 236

Э

Электролиты — 22—25
Эндокринные нарушения — 222
 динамические тесты — 223, 224, 232
Эритропоэтин — 68
Эстрадиол — 228, 268, 270, 274, 276—280, 284, 476

Эстриол — 276, 423, 476

Этанол — 352

 метаболизм — 352

 отравление

 острое — 353

 хроническое — 354

Этиленгликоль, отравление — 344

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бородин Е.А.* Биохимический диагноз (физиологическая роль и диагностическое значение биохимических компонентов крови и мочи): Учебное пособие в 2-х частях. — Благовещенск, 1991.
2. *Бышевский А.Ш., Галян С.Л.* Биохимические сдвиги в диагностике патологических состояний (с элементами патохимии). — Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1993. — 200 с.
3. *Бышевский А.Ш., Терсенов О.А.* Биохимия для врача. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. — 384 с.
4. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии (Учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов). — СПб: ЭЛБИ, 2000. — 688 с.
5. Клинический диагноз — лабораторные основы / *Под редакцией В.В.Меньшикова.* — М.:Лабинформ, 1997. — 320 с.
6. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике: Справочник. — М.:МИА, 1998. — 303 с.
7. Ошибки в лабораторной диагностике / *Под редакцией Л.Л.Громашевской.* — Киев: Здоров'я, 1990. — 264 с.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Часть 3. Клиническая биохимия (Учебное пособие) / *Базарнова М.А., Гетте З.П., Кальнова Л.И.* и др.: Под ред. проф. Базарновой М.А., проф. Морозовой В.Т. — К.:Выща школа, 1990. — 319 с.
9. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / *Перевод с англ. под ред. В.В.Меньшикова.* — М.:Лабинформ, 1997. — 960 с.
10. *A.Gaw, R.A.Cowan, M.J.Stewart, J.Sheperd.* Clinical Biochemistry. — Edinburg:Churchill Livingstone. — 1999. — 166 P.
11. *M.A.Laker.* Clinical biochemistry for medical students. — London:W.B.Saunders Company Ltd., 1996. — 357 P.

**Издательство "Триада-Х" предлагает следующие издания
наложенным платежом по ценам издательства
(Ассортимент действителен до 1 марта 2003 года)**

 НАИМЕНОВАНИЕ	КОЛ-ВО
1. Майлис Н.П. "Современные возможности судебной экспертизы" Методическое пособие для экспертов, следователей, судей. 260 с., 2000г.	
2. Шехтман М.М. "Заболелания эндокринной системы и обмена веществ у беременных" 120 с., 2001 г.(Аспекты сочетания заболеваний эндокринной системы и обмена веществ у беременных, рожениц и родильниц, влияние болезней на гестационный процесс, методы диагностики и лечения. Для акушеров-гинекологов,терапевтов, студентов).	
3. Барашнев Ю.И.-"Перинатальная неврология"-640с.,перепл.,2001г., (Вопросы степени риска для матери и плода, роль неблагоприятных факторов в патогенезе перинатальных повреждений ЦНС новорожденного, методы щадящего родоразрешения. Для акушеров, педиатров, неонатологов).	
4. Гичев Ю.П. "Руководство по биологическим активным пищевым добавкам"- 224с., обл.,2001г. (Физиологическое и фармакологическое влияние пищевых добавок на организм , их лечебно-профилактическое использование в лечении ожирения, сахарного диабета, заболеваний печени, ЖКТ, сердечно-сосудистых заболеваний).	
5. Парфенов А.И. "Энтерология" - 800с., перепл., 2002г., В книге приведены сведения о строении и физиологии кишечника. Описаны синдромы и методы исследования кишечника. Изложена этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика болезней тонкой и толстой кишок.	
6. Сивовол С.И.-"Клинические аспекты парадонтологии"-166 с.,обл.,2001г. (Заболелания пародонта, физиология, морфология тканей, диагностика и прогноз заболелания, этиология, патогенез, классификация, лечение).	
7. Кулаков В.И. "Клиническая трансфузиология в акушерстве и гинекологии"- 336с.,перепл.,2001г. (Физиология и механизмы регуляции гемопозза и системы гемостаза, инфузионно-трансфузионная терапия при различных заболеланиях. Для акушеров-гинекологов, гематологов).	
8. Дорофеева Р.М.-"Семейная медицинская сестра"-454с., обл.,2002г. (Семейное сестринское дело и болезнь и семья, проблемы семьи, имеющей подростков, больных, пожилых людей, а также умирающих).	
9. Гринберг А.А. "Диагностика трудных случаев острого аппендицита"-128 с., обл.,2000 г. Книга посвящена вопросамдиагностики при помощи лапароскопии и ультрасонографии. Для практических хирургов, эндоскопистов специалистов по УЗИ.	
10. Адо. А.Д. "Патологическая физиология" Учебник переработан и дополнен с учетом достижений теоретической и практической медицины. Введены новые главы., 570 с., переп., 2002 г.	
11. Пыцкий В.И. "Причины и условия возникновения заболеланий" Лекции для студентов.-64с., обл., 2001г. (История развития представлений об этиологии болезней вплоть до 21 века. Причинность и взаимодействие).	
12. Жданов В.С.-"Патология и эволюция атеросклероза"-180с., перепл.,2001г. (Совместное издание российских и зарубежных авторов по проблеме патологии и эволюции атеросклероза. Дополнено статистическим материалом заболеланности в зависимости от жизненных факторов).	
13. Хэглин Р. "Дифференциальная диагностика внутренних заболеланий"- 800с., перепл., 2001г. (Ясная и краткая формулировка основных положений позволяет быстро поставить правильный диагноз и своевременно начать лечение. Используются методы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики).	
14. Шехтман М.М. "Беременность и роды у больных митральным пороком сердца " Тактика ведения беременности и родов, осложненных митральным пороком сердца. Для акушеров-гинекологов. 144 с.,2001 г.	
15.Комов Д.В. "Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени"-160с., обл., 2002 г. (Первичные и метастатические опухоли печени, результаты региональной химиотерапии, осложнения и побочные токсические реакции).	

**НАИМЕНОВАНИЕ****КОЛ-ВО**

16. Кулаков В.И., Серов В.Н. "Руководство по охране репродуктивного здоровья" -564с., обл., 2001г. (Вопросы репродуктивного здоровья в возрастном аспекте как у девочек, так и у мальчиков, характеристика репродуктивного здоровья женщин. Современные средства контрацепции, безопасный аборт, бесплодный брак, современные технологии в охране).
17. Акунц К.Б. "Акушерство" Аттестационные вопросы для акушеров-гинекологов, семейных врачей, студентов, акушеров.-140с., обл., 2002г.
(Сведения об анатомо-физиологических особенностях половой системы женщин до и во время беременности, роль плаценты и околоплодных вод в норме и при патологических отклонениях. Книга изложена в форме вопросов и кратких ответов).
18. Воронин К.В. "Справочник акушерки" Материалы основных видов деятельности в практике акушерки, описаны основные медицинские манипуляции и процедуры, структура и задачи женской консультации и акушерского стационара. 240 с., 2000 г.
19. Макацария А.Д. "Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода", 2002г., 80с., обл., 2000 экз.
Этиология, патогенез, эпидемиология и клиника ВПГ-инфекции; герпесвирусы как фактор развития АФС. Особенности ведения беременности и родов у больных герпесом и АФС. Для акушеров-гинекологов, перинатологов, студентов.
20. Кулаков В.И. "Обезболивание родов", 2002г., 160с., обл., 2500 экз.
Книга посвящена вопросам, связанным с физиологическими родами, оперативным родовспоможением, а также проблемам боли в процессе родов и ее устранения. Подробно описаны нарушения функции матки во время родовой деятельности и основы лекарственной коррекции этих состояний. Книга рассчитана на врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов, фармакологов.
21. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. "Хронобиология и хрономедицина" Фундаментальные и прикладные аспекты. Мелатонин, биоритмы организма, суточные хронограммы нормальных показателей здорового человека, аспекты эндокринологии, сахарного диабета. 490 с, перепл., 2000 г.
22. Райкис Б.Н. - "Настоящее и будущее лечебных аллергенов" -180с., обл., 2001г. (В монографии обобщены данные разработок и изучения в эксперименте и клинике различных форм лечебных аллергенов. Перспективы создания очищенных аллергенов и аллергоидов).
23. Чикуров Ю.В. "Мягкие техники в мануальной терапии" 2002г., 144с.
В книге представлен материал о наиболее прогрессивном функциональном направлении мануальной медицины-мягких мануальных техниках, лечебный эффект которых в том, что измененные мышцы или связки не растягиваются, как в классической мануальной терапии, а наоборот, сближаются.
24. Сивовол С.И. - "Симптомы, синдромы, эпонимные болезни челюстно-лицевой области, головы и шеи" -150с., обл., 2002г. (В книге описано свыше 500 симптомов, синдромов и эпонимных болезней челюстно-лицевой области, головы и шеи. Для стоматологов, невропатологов, дерматологов).
25. Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. "Самоконтроль и здоровье" Полезные советы с описанием методов контроля при наиболее распространенных заболеваниях. Для широкого круга читателей. 190 с., 2001 г.
26. Серов В.Н. "Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников" Эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика заболеваний, представлен алгоритм доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. 152 с., 2001.

КНИГИ ПО ЦЕНАМ ИЗДАТЕЛЬСТВА ПЛЮС СТОИМОСТЬ ПОЧТОВОЙ ПЕРЕСЫЛКИ.**КОМУ:****ИНДЕКС:****АДРЕС:****ТЕЛ.:****ДАТА:****ПОДПИСЬ**

Заполненный бланк отправлять по адресу:

117418 Москва, Нахимовский пр-т, д.49, Госу арственная Центральная научная медицин ка

Подписано к печати 20.06.2002г.
Формат 60х90/16. Объем 31,5 п.л.
Печать офсетная. Тираж 2000.
17 ТМО. Заказ 1391

**А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков,
В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний**

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

"ТРИАДА-Х"